

Année 1972

PARIS

N°

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

175

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Annie ADES née BERGEAL

LE 20 JUILLET 1945 A VERSAILLES (78)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE COMPAREE

DES OVULATIONS MULTIPLES ET DES ANOMALIES DE L'OVULATION

A L'ORIGINE DES GROSSESSES GEMELLAIRES.

PRESIDENT : MONSIEUR VARANGOT, PROFESSEUR.

UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Annie ADES née BERGEAL

LE 20 JUILLET 1945 A VERSAILLES (78)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE COMPAREE
DES OVULATIONS MULTIPLES ET DES ANOMALIES DE L'OVULATION
A L'ORIGINE DES GROSSESSES GEMELLAIRES.

PRESIDENT : MONSIEUR VARANGOT, PROFESSEUR.

UNIVERSITE REIMS DES SCIENCES

FACULTE DE MEDICINE COCHIN PORT ROYAL

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDICINE

(Méd. 1917)

par

ANNE ADES née BERGHAL

Le 20 Juillet 1917 à VERSAILLES (V)



Présentée et soutenue publiquement le 20 Juillet 1917

ETUDE GYNÉCOLOGIQUE COMPARÉE

DES OVULATIONS MULTIPLES ET DES ANOMALIES DE L'OVULATION

A L'EGARD DES OVARIES BICLONAIRES.

Présenté par Monsieur VAN NEST, Professeur.

A mon mari,

A mon fils,

A mes parents et beaux-parents.

En témoignage de
toute mon affection

A ma famille,

A mes amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur Jacques VARANGOT,
Membre de l'Académie de Médecine,
Membre de l'Académie de Chirurgie,
Chef de service de la clinique obstétricale et gynécologique
de Port-Royal à Paris.

Oui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'hommage
de notre gratitude et
le témoignage
de notre très profond respect.

A Monsieur le Professeur agrégé E. PAPIERNICK-BERKHAUSER
Gynécologue accoucheur des Hôpitaux de Paris,
Chef de service de la clinique obstétricale et gynécologique
de l'Hôpital Antoine Becklert de Clamart,

qui a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a guidé et aidé avec patience
tout au long de ce travail,

qu'il trouve ici le témoignage
de notre grande reconnaissance
et de notre admiration.

A Monsieur le Professeur R. HENRION
Gynécologue accoucheur des Hôpitaux de Paris,
Assistant à la maternité de Port-Royal,

Avec notre reconnaissance
pour l'enseignement qu'il nous a dispensé
à la maternité de Port-Royal.

A Madame O BOMSEL HELMREICH

Qui a bien voulu s'intéresser
à ce travail et
nous a prodigué ses conseils.

En témoignage de notre vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur P. LAZAR

Qui a bien voulu nous aider
dans nos études statistiques

En témoignage de notre gratitude.

A nos maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur J. MATHEY

Monsieur le Professeur F. POILLEUX

Monsieur le Professeur E. AZERAD

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

Monsieur le Professeur J. THOYER-ROZAT

Monsieur le Professeur J. WEILL

Monsieur le Professeur A. NETTER.

Introduction

Historique

A - Les deux variétés de grossesses multiples :

I - La gémellité dizygote :

1 - reproduction expérimentale

a - Chez l'animal

b - Chez la femme.

Traitement séquentiel par HMG/HCG

Traitement par le clomiphène

Les inhibiteurs de l'ovulation

2 - Hypothèses sur l'hyperstimulation ovarienne dans la gémellité dizygote spontanée de la femme

3 - Comment s'effectuent ces ovulations supplémentaires.

II - La gémellité monozygote :

1 - La polyembryonnie spontanée dans le règne animal

2 - La polyembryonnie expérimentale chez l'animal

3 - Les facteurs de la polyembryonnie chez les Mammifères.

a - La surmaturité ovulaire

b - Le vieillissement du sperme

c - Le retard à la nidation

d - Le rôle des troubles nutritionnels.

B - Le diagnostic du zygotisme :

I - Le diagnostic clinique par l'examen des membranes

- des grossesses dizygotes

- des grossesses monozygotes.

II - Le diagnostic statistique du zygotisme.

C - Les facteurs de la gémellité :

I - Hérité et gémellité

II - Les facteurs maternels

a - L'âge maternel

b - La parité

c - La race

d - La stature

e - Le groupe sanguin

III - Le rôle du milieu

- a - Climat et altitude
- b - Saison
- c - Classe sociale, facteurs nutritifs
- d - Maladies maternelles
- e - Variations chronologiques de la gémellité

IV - L'oeuf gémellaire

- 1 - Répartition des sexes
- 2 - Les anomalies chromosomiques
 - a - Chez les jumeaux monozygotes
 - L'anomalie touche les deux jumeaux,
 - l'anomalie n'en touche qu'un seul.
 - b - Chez les jumeaux dizygotes.

D - Etude clinique

I - Présentation des dossiers

- 1 - Etude des grossesses monochoriales mono et biamniotiques
 - a - en fonction de l'âge maternel
 - b - en fonction de la parité
 - c - en fonction de la longueur des cycles.
- 2 - Etude des grossesses bichoriales biamniotiques, enfants de sexes différents
 - a - en fonction de l'âge maternel
 - b - en fonction de la parité
 - c - en fonction de la longueur des cycles.
- 3 - Etudes des grossesses bichoriales biamniotiques, enfant de même sexe.
 - a - en fonction de l'âge maternel
 - b - en fonction de la parité
 - c - en fonction de la longueur des cycles.
- 4 - Etude comparative de ces différentes catégories
 - a - en fonction de l'âge maternel
 - b - en fonction de la parité
 - c - en fonction de la longueur des cycles.
- 5 - Tableau récapitulatif des différentes circonstances favorisantes.

Conclusion

I N T R O D U C T I O N

L'étude de la grossesse gémellaire et de l'accouchement gémellaire a fait l'objet de nombreuses publications. C'est surtout l'aspect obstétrical qui a été abordé.

Lorsque l'étude épidémiologique, c'est-à-dire l'étude de la distribution du phénomène gémellaire chez l'Homme et des facteurs influençant cette distribution (âge, race, géographie), a été faite, elle a été menée le plus souvent de façon globale, sans tenir compte du type de la gémellité.

Rien, a priori, ne rapproche le fait qu'un même oeuf évolue vers la constitution de deux embryons identiques, de celui d'une polyovulation, origine des "faux jumeaux".

La production des jumeaux dizygotes apparaît au premier abord comme un phénomène directement ovarien, antérieur à la fécondation, tandis que celle des jumeaux monozygotes dépend d'une pathologie de l'oeuf fécondé, unique à son origine.

Ce sont donc là deux processus totalement différents qu'il faut analyser séparément.

Nous avons étudié séparément et comparativement l'incidence de divers facteurs sur les deux types de gémellité, et tout particulièrement l'existence d'anomalies ayant précédé ou suivi la fécondation et ayant pu expliquer la gémellité.

Ces résultats nous ont amenés à comparer la distribution de la gémellité avec celles des aberrations chromosomiques, telles que la Trisomie 21. Nous avons pu ainsi mettre en évidence des "terrains" différents de la gémellité monozygote et dizygote.

Cette enquête a été faite sur 126 dossiers de grossesses gémellaires suivies de 1966 à 1971 à la Maternité de Port-Royal.

HISTORIQUE

La première étude scientifique des jumeaux remonte à 1812.

Agostino Bassi, montre que chez la Brebis, qui présente un taux de gémellité comparable à celui de la Femme, il n'y a aucune gémellité chez les animaux jeunes, qu'elle est rare lorsqu'on accouple une brebis jeune à un bœlier âgé, qu'elle devient par contre très fréquente lorsque tous deux sont âgés, et qu'on obtient plus facilement des jumeaux chez les brebis qui en ont déjà eu et chez leurs agnelles.

En 1876, Francis Galton s'intéresse aux jumeaux pour l'étude de l'influence de la nature et du milieu ambiant sur l'être humain ("nature and nurture").

Au 20ème siècle, les jumeaux suscitent de plus en plus d'intérêt, dans de nombreux pays. En France, Apert et Caullery; aux Pays-Bas, Siemens, Schulte; en Suisse, Hanhart, Franceschetti; en Allemagne, Von Verschuer, Lenz, Luxemburger; en Suède, Dahlberg, Lundström; aux Etats-Unis, Thorndike, Newman, Freeman, Holzinger, Rife, Kallam; en Italie, Patellani, Chiarugi, Gedda; au Japon, Obonai, Komatu, Tanikuki.

En 1953, se crée l'Institut Mendel à Rome, où s'effectuent de nombreuses recherches génétiques à partir de l'observation de jumeaux.

A - LES DEUX VARIETES DE GROSSES MULTIPLES

La gémellité définie comme le développement simultané de deux foetus réclame en fait une étude plus approfondie, car elle masque sous une apparente unité, des mécanismes totalement différents.

I - La gémellité dizygote :

Elle s'oppose à la gémellité monozygote dès son origine. La gémellité dizygote est de loin la mieux connue. Elle résulte d'une poly-ovulation, chaque ovule étant fécondé par un spermatozoïde différent. Elles ne sont que la reproduction exceptionnelle chez la Femme, de ce qui se passe normalement chez les Mammifères pluripares (Chien, Chat, Porc, Rat, Souris). Chez les Mammifères pluripares, on a pu assister au développement simultané de plusieurs follicules de De Graaf qui sont pondus et aboutissent à autant de corps jaunes et d'oeufs fécondés.

En règle générale, chez la Femme, chaque ovule ne renferme qu'un seul ovocyte, mais on a pu observer des follicules bi ou pluriovulaires. Dans ces conditions, la rupture d'un seul follicule libère plusieurs ovocytes, et pourra être à l'origine d'une grossesse multiple.

L'observation d'Arnold (1912) est exceptionnelle. Cet auteur a pu examiner une Femme de 18 ans, de race noire, dont les ovaires renfermaient des follicules de 2 à 12 ovocytes. Ce phénomène, s'il existe, apparaît comme extrêmement rare et ne saurait expliquer à lui seul la fréquence de la gémellité dizygote. Il faut donc admettre que dans la très grande majorité des cas, il s'agit d'une maturation et d'une ponte plurifolliculaire ou superovulation.

Mécanisme de la gémellité dizygote :

Ce mécanisme a pu être approché par l'observation de la gémellité dizygote chez l'animal, et plus récemment chez la Femme, grâce au traitement de la stérilité anovulatoire par les inducteurs de l'ovulation.

1 - Reproduction expérimentale de la gémellité dizygote :

a - Chez l'animal :

Depuis les travaux de Zowadowski et Eskin (1939), de nombreux chercheurs ont utilisé des préparations d'hormones gonadotropes, pour induire une superovulation chez l'animal.

Les espèces animales traitées sont la Brebis et la Vache, qui, bien que généralement unipares, sont beaucoup plus facilement pluripares que la Femme.

Chez la Vache, on utilise généralement une préparation de PMSG (Pregnant mare seric gonadotrophin) pour induire une forte stimulation folliculaire. Bien que, chez l'animal, il ne soit pas nécessaire d'adjoindre une injection de HCG (Human chorionic gonadotrophin), celle-ci augmente notablement le rendement de la superovulation.

Il semble exister une relation linéaire entre la dose d'hormone gonadotrope et l'importance de la superovulation, cette relation étant plus nette chez la Brebis (Robinson, 1951) que chez la Vache.

Dose PMSG en UI	C L A S S E S D ' O V U L A T I O N S			
	0-1 ovul.	2-3-4 ovul.	Plus de 4 ovul.	Moyenne
800	67,0	32,0	1,0	1,43
1000	63,4	32,4	4,2	1,77
1200	64,3	26,2	9,5	2,50
1600	50,0	42,8	7,2	2,71
2000	43,4	28,7	27,8	3,97

(D'après P. Mauléon et Coll. (INRA)

Le rendement diminue lorsque la dose de PMSG devient trop forte (Hafez, Sugie, Gordon, 1963) et on constate une augmentation parallèle du nombre des follicules hémorragiques.

b - Chez la Femme :

Les grossesses multiples sont fréquentes dans les suites des traitements de l'anovulation par les gonadotrophines exogènes, et les autres inducteurs de l'ovulation. Avec les anciens produits utilisés, (gonadotrophines hypophysaires animales, gonadotrophines sériques PMSG, gonadotrophines hypophysaires humaines HPG), la production de grossesses gémellaires obtenues était de 25 à 50 % des grossesses obtenues suivant les auteurs. On observe la maturation d'un grand nombre de follicules par la stimulation de FSH exogène, qui se rompent simultanément sous l'action secondaire de LH.

Gemzell (1964) a obtenu, chez 200 patientes traitées par HPG, un pourcentage de 40 % de gestations multiples allant jusqu'à des septuplets.

Gemzell écrit que PPG stimule inévitablement plus d'un follicule, mais que le nombre de follicules stimulés n'est pas le seul facteur d'importance dans le déterminisme d'une grossesse multiple, car un seul de ces ovules pourrait être fécondé. L'hyperstimulation ovarienne était manifeste avec des chiffres considérables d'excrétion journalière d'oestrogènes urinaires et de Prégnandiol.

Le traitement par les gonadotrophines ménopausiques humaines (HMG) :

Les modalités de ce traitement ont été étudiées par de nombreux auteurs (Domini, Lunenfeld, Rosenberg, Vande Wiele, Turksoy et Netter en France). Actuellement, grâce au maniement plus souple de ces produits et à la surveillance étroite de l'hyperstimulation ovarienne par le dosage rapide des oestrogènes urinaires et sanguins (Varangot et Cedart, 1968) sous traitement HMG/HCG, la fréquence des grossesses gémellaires induites, diminue.

Vande Wiele et Turksoy ont obtenu 20 grossesses chez 14 des 20 femmes traitées. 8 grossesses se terminèrent par un avortement, 5 furent gémellaires. La dose reçue a une très grande importance, a priori, mais l'étude des chiffres ne concorde pas avec ce qu'on en attendrait ; en effet, on obtient des gestations uniques avec de grosses doses de HMG et des gestations multiples avec de petites doses. La susceptibilité ovarienne individuelle joue donc certainement un rôle important.

On a remarqué que la date d'ovulation avait une grande importance dans la majorité des cas de grossesses multiples, l'ovulation n'est surveillée que de 2 à 5 jours après la dernière injection de HCG.

L'hyperstimulation ovarienne par le clomiphène :

a été étudiée par Jonhson, Bunde, Hoekenga, Whitelaw sur 2616 patientes aux Etats-Unis. Ils obtinrent 704 grossesses dont 37 furent multiples (soit 5,3 %).

Les oestroprogestatifs inhibiteurs de l'ovulation :

ont été accusés de provoquer des décharges massives de gonadotrophines hypophysaires endogènes dès qu'on cesse leur administration, par effet rebound. Cette action est actuellement réfutée par la plupart des auteurs. Belaish cite le cas d'une femme qui a présenté une grossesse gémellaire dizygote après un traitement anovulatoire par de fortes doses d'Enidrel. Mais en l'absence de confirmation biologique de la relation entre les deux phénomènes, on ne peut en tirer de conclusion.

2 - Hypothèses sur l'hyperstimulation ovarienne dans la gemellité dizygote spontanée chez la Femme :

L'hypothèse d'une hyperstimulation ovarienne a été étudiée par Samuel Milham (1964). Il a pu montrer que le poids de l'hypophyse atteint son maximum au cours de la 4ème décennie de la vie, puis chute lentement jusqu'à 80 ans, il augmente avec la parité, il est plus important chez la femme de race noire que chez celle de race blanche. Mais nous ne possédons aucune confirmation de la relation entre le poids de l'hypophyse et une éventuelle augmentation du taux de libération des gonadotrophines hypophysaires. Il est certain cependant qu'au cours de la préménopause, le taux d'élimination des gonadotrophines hypophysaires subit de façon sporadique des augmentations importantes.

3 - Comment s'effectuent ces ovulations supplémentaires

En général, il s'agit de la ponte simultanée de deux ovaires. L'observation de polyovulations au cours de laparotomies a montré la présence d'un ovule dans chaque trompe, et d'un corps jaune sur chaque ovaire. Plus rarement, il s'agit de la rupture de deux follicules situés sur le même ovaire.

II - La gemellité monozygote

Les jumeaux monozygotes résultent du dédoublement d'un embryon unique au début de son développement. Il proviennent du même ovule fécondé par un spermatozoïde unique, d'où leur dénomination de jumeaux uniovulaires.

La masse cellulaire destinée primitivement à la constitution d'un organisme unique subit une scission spontanée par un mécanisme encore mal connu. Streeter (Cité par Caullery) suppose qu'à un stade précoce de la segmentation, l'ensemble des cellules sous-trophoblastiques, au lieu de rester en un bloc unique, se partage en deux groupes, chacun de ceux-ci étant à l'origine d'une ébauche embryonnaire.

L'hypothèse d'un mécanisme antérieur à la fécondation (fécondation du deuxième globule polaire) n'a pas été totalement réfutée. Chez certaines espèces animales, notamment chez la Souris, on a pu observer l'existence d'un deuxième globule polaire particulièrement gros, et qui a pu être fécondé. Mais il ne s'agit pas là d'une gemellité monozygote, stricto sensu, car les deux oeufs sont de même origine ovulaire mais d'origine

spermatique différente. Il n'est pas impossible qu'exceptionnellement ce phénomène puisse exister chez la Femme.

Il n'en reste pas moins que dans l'immense majorité des cas, la scission se situe après la fécondation.

1 - La polyembryonie spontanée dans le règne animal :

Elle concerne des espèces très diverses, dont la reproduction normale utilise la segmentation d'un embryon unique à l'origine. (Lumbricus Trapizoides, Cyclostomes, Hyménoptères Entomophages).

Chez les Mammifères, le Tatou est la seule espèce qui présente une polyembryonie spontanée et constante, fixée héréditairement. Ce mode de reproduction ne concerne d'ailleurs que deux variétés de Tatous, celle d'Amérique du Sud (Dasypus Hybrides) étudiée par Fernandez en 1910) et celle du Texas (Dasypus nomencinctus, étudiée par Patterson en 1911). chez Dasypus Novemcinctus, le même oeuf donne 4 embryons monozygotes munis d'un seul chorion et d'un seul placenta.

Chez Dasypus Hybridus, l'oeuf original donne 8 à 12 embryons également toujours monozygotes.

Les études de Patterson en 1913 ont montré qu'un seul oeuf est pondu, reste quiescent pendant trois semaines dans l'utérus, semaines pendant lesquelles le développement embryonnaire est pratiquement stoppé.

La polyembryonie résulte de la subdivision de la cavité amniotique et donc de l'ébauche gastrulaire.

Chez les autres Mammifères (Vaches, Brebis, ...) la gemellité monozygote spontanée est extrêmement rare et ne se produit que dans des cas de fécondation extrêmement pathologiques. Les produits sont d'ailleurs très souvent tératologiques.

2 - La polyembryonie expérimentale chez l'animal

Le dédoublement expérimental de l'individu a pu être réalisé dès la fin du 19ème siècle sur l'oeuf d'un assez grand nombre d'invertébrés.

Speelmann montre qu'en étranglant l'oeuf fécondé de Triton, au niveau de son équateur, on obtient le développement de deux Tritons strictement identiques.

En règle générale, il apparaît dans l'oeuf fécondé un point privilégié où débute la gastrulation, qui détermine avec l'axe primordial de l'oeuf, le plan sagittal du futur embryon. Ce centre privilégié n'est pas déterminé par le hasard. Il est déterminé chez les Batraciens, par le point de pénétration du spermatozoïde, chez les Oiseaux, par le frot-

tement de l'oeuf contre les annexes au cours de sa rotation, l'oeuf lui-même ayant son axe fixé par la pesanteur. Ce point induit en général la formation d'un embryon unique. On peut reproduire des ébauches embryonnaires doubles en perturbant les mécanismes normaux d'apparition de ce centre initiateur.

Nous allons voir les expériences d'induction de la duplication embryonnaire chez certaines espèces animales, Invertébrés et Vertébrés.

Chez les Invertébrés

Toute séparation des premiers blastomères (stade 2,4,8) par des procédés variés (microdissection, secouage des oeufs fécondés d'Oursin dans de l'eau de mer dépourvue de Calcium, ce qui empêche l'adhérence des blastomères ...) induit une duplication embryonnaire complète à la condition que la scission s'effectue sur la totalité de l'axe pôle-antipôle de l'oeuf. Mazia étudie chez l'Oursin l'action des agents chimiques. Le mercaptoéthanol inhibe la formation des ponts disulfure de la cystine et induit l'indépendance des deux premiers blastomères de l'oeuf qui donnent chacun naissance à un individu.

Chez les Vertébrés :

Poissons :

Stockard (1920) fait subir des agressions variées à des oeufs de Truite (froid, asphyxie) et obtient un pourcentage important de duplication embryonnaire à condition d'agir pendant la segmentation de l'oeuf avant la gastrulation.

Bataillon (1900-1901) obtient le développement de monstres doubles de Lamproie d'eau douce en fécondant artificiellement des oeufs en état de sur-maturité, qui étaient restés dans l'ovaire après la ponte normale.

Chez les Batraciens :

Les travaux de Witschi (1952-1963) ont montré le rôle de la sur-maturité ovulaire sur les anomalies morphologiques, chromosomiques et sur la duplication embryonnaire. La surmaturité lui apparaît comme un facteur altérant l'activité cytoplasmique et entravant plus ou moins dans certains territoires, la réalisation de la division cellulaire, de là des troubles dans les réactions mutuelles des cellules et des irrégularités dans la constitution de la blastula, aboutissant à la production de centres de la gastrulation doubles ou multiples.

3 - Les facteurs de la polyembryonie chez les Mammifères

a - La surmaturité ovulaire :

Fugo et Butcher (1966, 1968, 1969) étudient deux groupes de rates âgées (un an ou moins) dont les cycles oestriques sont normaux et longs. La fréquence des anomalies dès le stade 1 de l'oeuf fécondé est plus grande chez les rates dont les cycles sont longs que chez les autres (36,4 contre 25,1 %). Le pourcentage des anomalies au stade blastocyste et au 11ème et 20ème jour de la gestation est également plus élevé dans le groupe des rates âgées, à cycles longs que chez les autres . . .

Ces données démontrent que les anomalies embryonnaires sont plus fréquentes quand la fécondation a lieu sur des oeufs surmaturés, et donne plus de poids au concept du vieillissement préovulatoire des ovules de Mammifères comme facteur déterminant d'anomalies embryonnaires.

Les mêmes auteurs sont parvenus à inhiber pendant 24 à 48 heures l'ovulation chez le Rat par une injection de Nembutal. Le taux de non-fécondation de ces oeufs est très élevé par rapport à un groupe témoin. (22 % contre 6 %). 48 % des oeufs fécondés présentent des anomalies dès le stade à 2 pronucléi. La mortalité embryonnaire est très élevée à tous les stades par rapport au groupe témoin.

Le retard à l'ovulation de 50 à 60 heures chez la Lapine (Bomsl-Helmreich, 1970) provoque l'apparition de nombreuses anomalies chez les embryons. L'étude des blastocystes montre des anomalies de développement, des anomalies chromosomiques (30 %) et une forte mortalité embryonnaire. Le retard de développement des blastocystes s'accompagne d'anomalies de développement (gémellité, malformations, fragmentations). En même temps, le tiers des blastocystes a un caryotype anormal : la moitié sont hyper ou hypodiploïdiques pour un ou deux chromosomes, les autres, soit triploïdes soit mosaïques. Il s'agit donc au moins dans la moitié des cas d'accidents de la fécondation ou de la segmentation.

Il faut rapprocher de ces constatations expérimentales, les travaux de Hertig sur l'oeuf humain (1967). Il a suivi le développement d'oeufs fécondés, connaissant l'heure du rapport fécondant, le moment de l'ovulation et celui de la fécondation. Sur ces 34 oeufs, 13 présentaient des anomalies du développement, 21 étaient normaux.

Les oeufs ovulés avant et au moment du 14ème jour sont généralement normaux (12/13), la plupart des oeufs fécondés après le 15ème jour donc hypermaturés sont anormaux (12/21).

Cette maturité ovulaire s'accompagne d'une augmentation très importante des aberrations chromosomiques chez les oeufs fécondés, et nous verrons plus loin les rapports de la gémellité monozygote et des aberrations chromosomiques.

Tout comme les oeufs, les spermatozoïdes peuvent être surmaturés si le délai entre la maturation dans l'épididyme et l'éjaculation est trop long.

b - Le vieillissement du sperme :

Marshall (1968) rapporte une statistique intéressante sur 1400 couples employant la méthode des températures comme méthode contraceptive. 135 de ces femmes devinrent enceintes. La reprise des rapports ayant lieu au plus tôt le 3ème jour du plateau thermique, cet auteur suppose que le spermatozoïde fécondant est resté dans les voies génitales féminines depuis le dernier coït en phase hypothermique du cycle et voit là une cause de vieillissement du sperme.

Sur ces 135 conceptions, 81 cas seulement ont pu être retenus pour l'étude.

Ces grossesses se terminèrent par :

- 68 accouchements à terme d'enfants vivants,
- 11 avortements avant la 12ème semaine,
- 1 avortement à la 16ème semaine.

Sur les 68 grossesses à terme, il y eut 37 garçons, 28 filles et 3 paires de jumeaux (l'une "identique", les deux autres "non identiques") sans plus de précisions.

c - Retard à la nidation

Patterson en 1913 étudie la polyembryonnie naturelle du Tatou et constate que le blastocyste reste normalement libre dans la cavité utérine pendant 3 semaines, durant lesquelles le développement embryonnaire est pratiquement stoppé .

Roberts a étudié le rôle de l'implantation retardée. Il a remarqué que la gémellité est d'autant plus fréquente dans les différentes espèces animales que la date d'implantation de l'oeuf est plus tardive. Chez l'Homme, elle se fait vers le 6ème jour.

Il est possible que cette condition joue un certain rôle, mais elle ne saurait être déterminante à elle seule car on constate une phase prolongée de séjour libre dans la cavité utérine chez d'autres Mammifères sans que cela entraîne la moindre polyembryonnie (Blaireau, Chevreuil, Martre, Ours brun et blanc). D'autre part, si cette implantation du blastocyste est trop tardive, il est vraisemblable qu'elle entraîne la mort ovulaire. Il faut donc supposer qu'il y a d'autres facteurs décisifs de la polyembryonnie.

d - Rôle des troubles nutritionnels :

Hammond (1952) décrit les effets de la malnutrition chez le Porc guinéen. En modifiant le milieu d'environnement du blastocyste, on obtient une production très augmentée d'anomalies congénitales des embryons et de gémellité monozygote.

Giroud (1913) pense que les carences en riboflavine, vitamine A, vitamine E, biotine et acide panthoténique jouent dans ce sens.

L'observation d'Arey (1922) met l'accent sur le rôle du milieu tubaire, en relevant une proportion de jumeaux monozygotes deux fois plus élevée que celle attendue parmi les oeufs ectopiques.

Ces auteurs pensent que les carences nutritionnelles retentissent sur l'état endométrial, retardant ainsi l'implantation de l'oeuf et une anoxie précoce du blastocyste.

B - DIAGNOSTIC DU ZYGOTISME

I - Le diagnostic clinique des membranes :

L'examen anatomique des annexes ovulaires permet dans une certaine mesure le diagnostic du zygotisme de la gémellité.

Dans la grossesse gémellaire dizygote :

Chaque oeuf a son placenta propre et son sac membraneux complet. La grossesse gémellaire dizygote semble donc toujours être diamniotique et dichoriale.

Dans la grossesse gémellaire monozygote :

Les annexes ovulaires se présentent suivant trois formes anatomiques :

Grossesse uniovulaire monochoriale biamniotique :

C'est la disposition de loin la plus fréquente. Le dédoublement se situe au stade du bouton embryonnaire. Le placenta est unique sans sillon. Les membranes sont composées d'un seul chorion et de deux amnios. Il existe de nombreuses anastomoses vasculaires entre les deux circulations foeto placentaires.

Grossesse monochoriale, monoamniotique :

Cette disposition est rare, elle ne représente que 1 à 2 % des gémellaires uniovulaires.

Le dédoublement a lieu plus tardivement, sur la plaque embryonnaire, après la différenciation de la vésicule amniotique.

Grossesse dichoriale, diamniotique, monozygote :

La division se produit extrêmement précocement, par dédoublement des blastomères. L'oeuf uniovulaire ne diffère alors en rien au point de vue anatomique de l'oeuf biovulaire.

D'après Lamy : "tous les jumeaux dizygotes naissent dans des poches dichorales. Les jumeaux développés dans une poche monochoriale sont toujours monozygotes. Mais tous les jumeaux développés dans des poches dichorales ne sont pas dizygotes".

Pour cet auteur, la monochorie est un critère sur le monozygotisme la dichorie n'en est pas un du dizygotisme.

Ces notions ont été bouleversées récemment par les travaux de Gedda (1964) sur les membranes foetales de 8000 paires de jumeaux non sélectionnés.

	<u>MZ</u>	<u>DZ</u>
1 placenta, 1 chorion	68,35 %	16,71 %
2 placentas, 2 chorions	31,65 %	83,29 %

Il existe donc une possibilité d'avoir :

- 2 placentas, 2 chorions dans les grossesses gémellaires monozygotes, ce qui était déjà connu.

- 1 placenta, 1 chorion dans les grossesses dizygotes, ce qui semblait, jusqu'alors, impossible. Cette notion a été confirmée par les travaux de Mintz et Tarkowski sur la fusion d'oeufs d'origines différentes chez la Souris.

L'examen des membranes semble donc un mauvais critère du diagnostic du zygotisme.

Seule l'analyse des caractères anthropométriques, sériques, chromosomiques des jumeaux, couple par couple, permet un diagnostic satisfaisant.

II - Le diagnostic statistique du zygotisme :

Weinberg a proposé une méthode de calcul du nombre de jumeaux monozygotes (MZ) connaissant le nombre de jumeaux disexués (MF).

Supposant une répartition égale des sexes parmi les jumeaux dizygotes (DZ), il en tire le nombre de jumeaux dizygotes :

$$DZ = 2 \text{ MF}$$

D'où le nombre de jumeaux monozygotes :

$$MZ = \text{Totalité des jumeaux} - DZ$$

La validité de cette méthode a été vivement critiquée par Gedda en 1960, qui a pu comparer ses résultats à ceux fournis par l'étude approfondie des jumeaux, couple par couple. Cette méthode ne lui donne pas une approximation satisfaisante.

C'est pourtant la méthode la plus employée dans les travaux cités dans cette thèse, car c'est la seule qui permette de dénouiller les données démographiques.

C - LES FACTEURS DE LA GEMELLITE

Nous allons étudier successivement le rôle de l'âge, de la parité, de la race, de la stature de la mère, mais tout d'abord, le rôle des facteurs héréditaires.

- I - Hérédité et gemellité
- II - Rôle de l'âge maternel
- III - Rôle de la parité
- IV - Rôle de la race
- V - Rôle de la stature
- VI - Rôle du groupe sanguin.

I - Hérédité et gemellité

La prédisposition individuelle à la pluriparité de certaines femmes est bien connue. Certains cas caricaturaux ont été rapportés.

Geissler a publié le cas d'une femme qui a mis au monde 44 enfants dont 13 paires de jumeaux et 6 fois des triplets ; Boer, celui d'une femme qui eut 32 enfants en 11 accouchements ; Greulich, celui d'une femme qui eut 6 grossesses gemellaires toutes bivitellines.

Cette prédisposition est liée à des phénomènes héréditaires. Ces bases héréditaires ont été mises en évidence dans les zones de forte endogamie où on note un taux de gemellité supérieur à celui d'un échantillon témoin. Nemerski et Thorn ont noté une proportion de 1,55 % de gemellité dans un village isolé de Hongrie, alors que le taux pour la population générale hongroise est de 1,05 %.

Influence sur le dizygotisme :

Weinberg étudie les registres de l'état civil de Wurtemberg : sur 4334 accouchements de mères, soeurs, filles de femmes ayant eu des jumeaux disexués, donc forcément dizygotés, il a trouvé une proportion de 1 accouchement gemellaire pour 14, c'est-à-dire une augmentation manifeste par rapport au groupe témoin (1/80).

Influence sur la monozygotisme :

Les études de Waterhouse (1950), Strandskov (1945-1946),

Guttmacher (1936-1953) ont établi que le monozygotisme était indépendant de l'hérédité qui ne pourrait influencer que le dizygotisme.

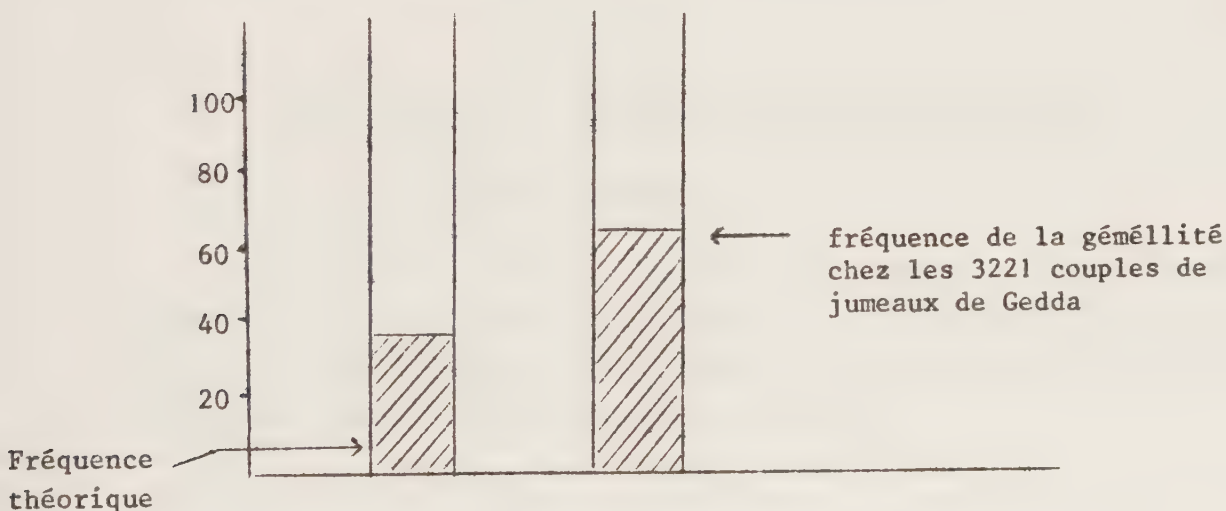
Greulich a pu faire une étude comparative de l'influence de l'hérédité dans les deux types de gemellité et aboutit à des conclusions identiques :

	<u>Grossesses Monozygotes</u>		<u>Grossesses dizygotes</u>	
	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
Parenté paternelle	620	1,61	1 851	2,48
Parenté maternelle	661	1,05	2 020	2,17
Totaux	1 281	1,32	3 871	2,32

Dans un groupe témoin, la fréquence de la gemellité était de 1,15 %. Ces chiffres sont très éloquents et montrent bien que, si la gemellité monozygote est peu influencée par l'hérédité gemellaire, il n'en est pas de même pour la gemellité dizygote.

Influence de l'hérédité sans distinction du zygotisme :

Gedda et Brenici recensent les accouchements gemellaires chez les ascendants maternels et paternels de 3221 couples de jumeaux mono et dizygotes. Le taux de gemellité est légèrement supérieur à celui de la population témoin comme le montre le schéma ci-dessous :



Rôle respectif de l'hérédité d'origine paternelle et maternelle

Les études de Wyshak et White (1965) ont porté sur les jumeaux de race blanche, de sexe différent donc sûrement dizygotes. Ils ont comparé le taux de gemellité dans la descendance des jumeaux de sexe masculin à celui des jumelles. La gemellité dans la descendance des jumeaux mâles n'est pas plus fréquente que celle de la population témoin. Par contre,

les gestations multiples sont nettement plus nombreuses dans la descendance des jumelles (1,71 % contre 1,07 %) dans la population témoin. Ils en concluent que la prédisposition héréditaire d'origine maternelle est certaine et que celle d'origine paternelle reste latente ; les études de Gedda aboutissent aux mêmes conclusions.

Pour Davenport, Curtius et Von Verschuer le rôle de la mère est prédominant, mais l'hérédité paternelle joue également un rôle. La fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde porteur du gène "gémellité" provoquerait dans certains cas la formation d'un deuxième globule polaire qui ne serait pas rudimentaire comme normalement, mais ayant des dimensions comparables à celles de l'ovocyte et pourrait être fécondé par un autre spermatozoïde.

Lenz s'est opposé à l'influence de l'hérédité paternelle sur la gémellité et écrit : "Il n'y a pas de preuve qu'il y ait chez l'Homme de différences du patrimoine héréditaire, conditionnant la production de jumeaux" (Arc. Für Rassen Gesselschaftbiologie, t. 27).

Les études de Wyshak et White (1965) suggèrent nettement qu'un ou plusieurs facteurs héréditaires sont à la base de l'ovulationmul

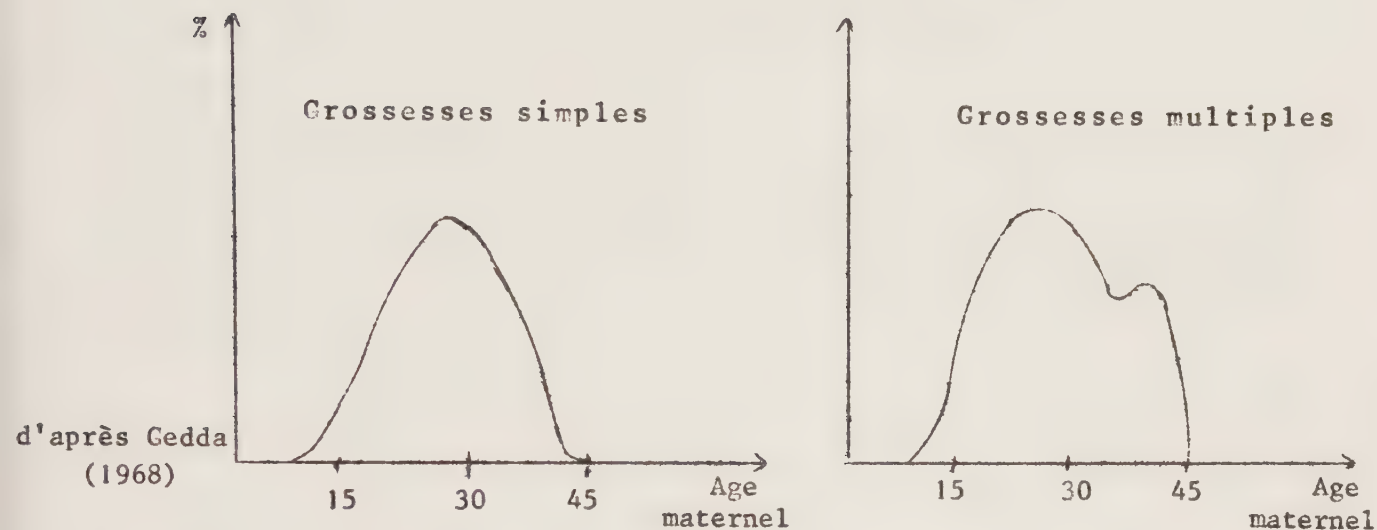
Pour Gedda, ce mécanisme héréditaire est un caractère récessif lié au sexe féminin, se manifestant d'habitude par la présence de jumeaux à la génération suivante.

II - Rôle des facteurs favorisants, d'origine maternelle

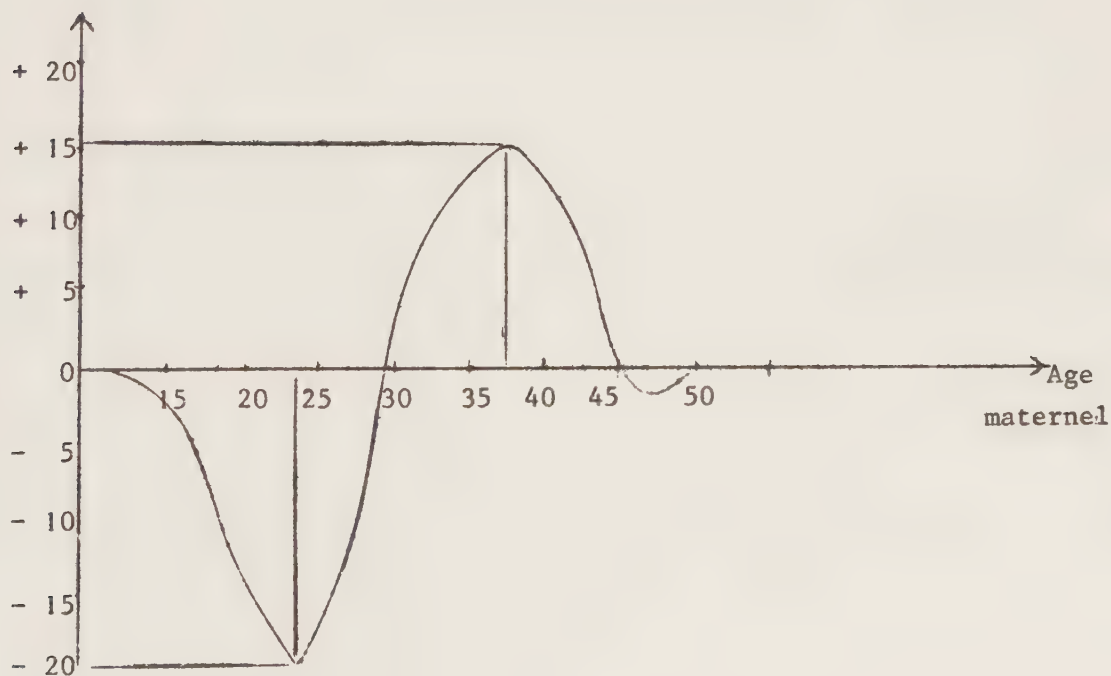
a - Rôle de l'âge maternel :

Lamy et Coll. ont étudié l'âge moyen des mères de jumeaux. Il est de 29,93 ans, contre 27,97 ans pour la population témoin. L'âge moyen des mères de jumeaux monozygotes est de 29,05 ans. L'âge est plus élevé chez les mères de jumeaux dizygotes.

Gedda compare la courbe de fertilité biologique en fonction de l'âge maternel pour les naissances simples et les naissances multiples.



Etablissant la différence entre ces deux fréquences pour chaque âge maternel, il obtient cette courbe.



Cette courbe montre une diminution relative de la pluriparité par rapport à l'uniparité, de 15 à 29 ans, avec un pic négatif à 23 ans.

De 29 à 43 ans, la courbe s'inverse et on constate une augmentation relative de la fréquence de la pluriparité par rapport à l'uniparité avec un pic positif à 36 ans, puis une diminution relative jusqu'à 43 ans où elle ne présente plus de différence significative avec celle de l'uniparité.

Gedda suggère l'existence d'un "continuum" biologique entre les grossesses simples, gémellaires et multiples, en se basant sur les résultats des traitements de l'anovulation par les gonadotrophines exogènes FSH/LH, bien que ces courbes recensent la totalité des grossesses gémellaires, quel que soit leur zygotisme.

Il suggère l'existence d'un mécanisme régulateur de l'uniparité, dont l'efficacité de moins en moins efficace au fur et à mesure que l'âge maternel augmente, expliquerait la fréquence croissante de la pluriparité en fonction de l'âge maternel.

A partir de 39 ans, la fréquence de la pluriparité augmente parallèlement à celle des grossesses pathologiques (avortements, mort-nés, anomalies chromosomiques, malformations fœtales, ...). L'étude comparée de la fertilité des mères de jumeaux mono et dizygotes n'a pu être faite dans le cadre de cette enquête, faute de renseignements suffisants.

b - Influence de la parité :

Hellin a écrit : "la gémellité est la soeur jumelle de la multiparité. De nombreuses études ont été faites sur l'influence du rang de naissance sur la fréquence de la gémellité.

Potter et Coll. (1949) ont recensé 257 cas de grossesses multiples dont 252 grossesses gémellaires et 5 triples de 1941 à 1947 au Lying in. hospital de Chicago. Ils trouvèrent une proportion de :

<u>Grossesses multiples</u>	<u>Grossesses simples</u>
35 % de primipares	43 %
33, 9 % II pares	
14,9 % III pares	
7,9 % IV pares	64 %
2 % V pares	
2,3 % VI pares	
2,8 % VII pares	

Sur ce groupe, 3 femmes avaient déjà eu des grossesses multiples respectivement à leur 3ème, 4ème, 7ème et 9ème grossesses. 43 % de toutes les femmes ayant accouché pendant la même période au même hôpital, étaient des primipares. L'incidence de la pluriparité était donc de 1/106 pour la première grossesse et de 1/78 pour les grossesses suivantes. Gargano montre que l'incidence de la gémelliparité est de 1,09 % chez la primipare et de 1,8 % chez la multipare et de 2,4 % chez la grande multipare (plus de 5 grossesses).

Etude séparée de l'influence de la parité sur le mono et le dizygotisme :

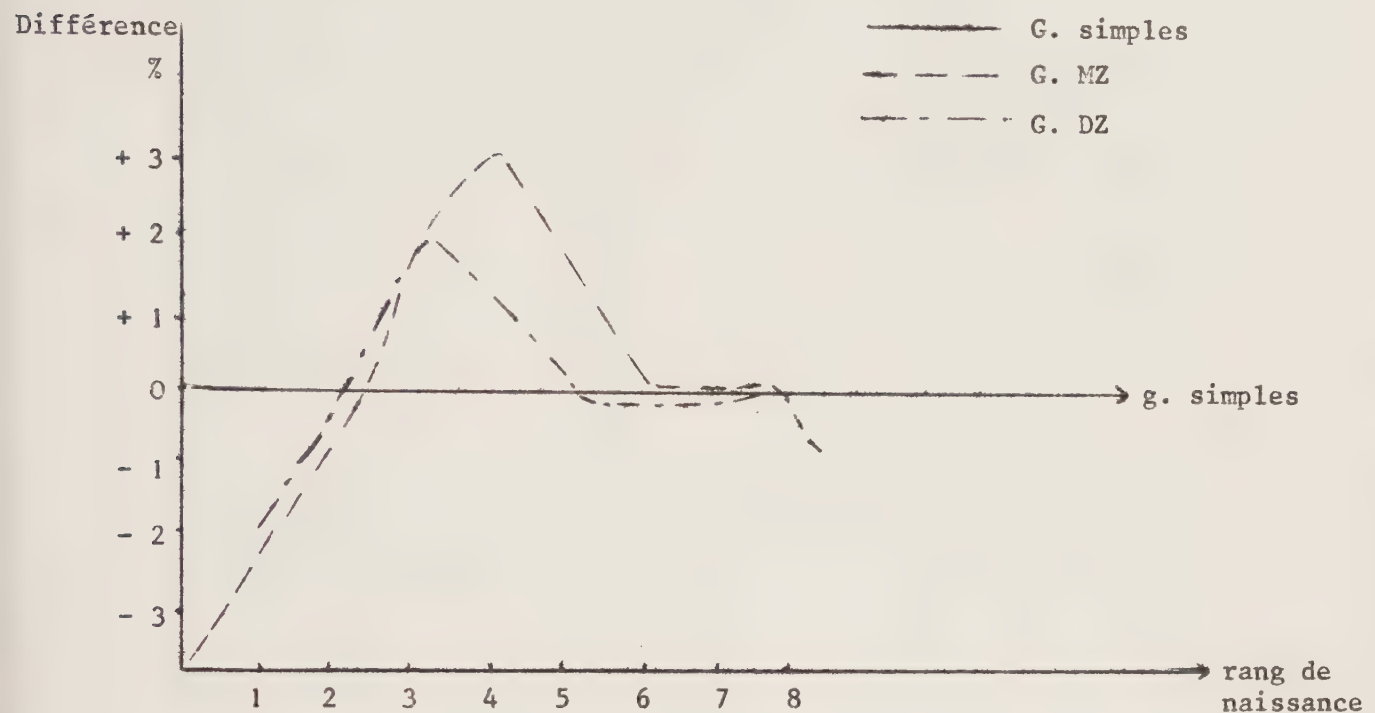
Gedda mène (1968) une enquête séparée des grossesses mono et dizygotes, en fonction du rang de naissance sur 1607 cas, soit 552 couples de jumeaux monozygotes et 1055 couples de jumeaux dizygotes.

Résultats

Rang de naissance	1	2	3	4	5	6	7	8 et +
Naissances simples	37,8	29,4	14,4	7,6	4,2	2,5	1,5	1,6
Jumeaux	32,4	28,5	16,7	10,1	4,8	3,4	1,5	1,1
Jumeaux MZ	35,5	29,5	16,8	8,9	4,2	2,0	1,3	0,9
Jumeaux DZ	31,5	28,0	16,7	10,7	5,2	4,1	1,6	1,1

Ces chiffres montrent une différence significative entre la fréquence de la pluriparité et celle de l'uniparité en fonction du rang de naissance. Ceci devient encore plus net par la comparaison du mono et du dizygotisme en fonction de naissance, par rapport aux naissances simples de même rang.

Gedda établit la courbe comparative de la répartition des grossesses simples et multiples en fonction du rang de naissance.



Pour le premier rang de naissance, la fréquence de la gémellité monozygote est plus grande que celle de la gémellité dizygotique, bien que toutes deux soient inférieures à celle des grossesses simples.

Pour le deuxième rang de naissance, la fréquence du monozygotisme est à peu près égale à celle des grossesses uniques alors que celle du dizygotisme est inférieure. Le taux de gémellité mono et dizygotique par rapport au taux de grossesses simples atteint son maximum respectivement pour le 3ème et le 4ème rang de naissance.

La fréquence du mono et du dizygotisme ne diffèrent plus significativement de celle de l'uniparité à partir respectivement du 5ème et 7ème rang de naissance.

Ces résultats montrent pour Gedda, que le mono et le dizygotisme jouent un rôle différent, le taux de gémellité monozygote augmentant de façon plus précoce et moins étalée que celui du dizygotisme. Pour Gedda, le mono et le dizygotisme sont deux phénomènes séparés mais ils semblent se conduire de façon semblable par rapport aux grossesses simples, en ce qui concerne l'âge maternel et le rang de naissance.

c - Influence de la race :

Il existe de grandes différences entre le taux de gémellité des différentes races.

Les études démographiques dans différents pays ont mis en évidence ces particularités géographiques et raciales de la gémellité ;

<u>En Europe</u>	<u>%</u>	<u>Auteur</u>
Norvège	2,70	Davenport, 1930
Belgique	1,79	Hamlet, 1935
Scandinavie	1,60	Davenport, 1930
Hollande	1,33	
Angleterre	1,19	Registrar general, 1'59
Italie	1,16	Gate, 1959
Allemagne	1,15	Ihda, 1965
Grèce	0,76	Gates, 1959

En Afrique

Nigéria ouest, tribu Yoruba	5,26	Cox, 1953
" " "	4,54	"
Nigéria est, tribu Ibo	5,55	"
" " "	3,44	"
" " " Ibibio	3,33	"
Sierra leone	3,84	"
Rhodésie	2,8	Ross, 1952

En Asie

Turquie	1,49	
Philippines	1,17	Palagia, 1967
Indochine	1,1	Loiveer, 1965
Mongolie	0,8	Gates, 1959
Japon	0,64	Ihda, 1965
Ceylan	0,54	Davenport, 1930
Chine	0,34	Gates, 1959
Cochinchine	0,01	Gates, 1959

Indes

Calcutta	1,69	Das, 1934
Indes (ouest)	1,53	Cox, 1963

Amérique du Nord

Etats-Unis, race blanche	1,12	Starndskov, 1945
Etats-Unis, race noire	1,43	Strandskov, 1945

Amérique du Sud

Brésil	0,68	Gates, 1959
Chili	5,74	Davenport, 1930

Océanie

Australie	1,09	Gates, 1959
Nouvelle Zélande	1,30	Gates, 1959

Ces chiffres montrent de grandes différences du taux de la gémellité dans les différents pays et au sein de ceux-ci parmi les différentes races (Etats-Unis, entre la race noire et la race blanche).

Les chiffres les plus importants se situent au Chili et parmi les populations nigériennes, avec quelques variations selon les tribus étudiées.

Les études de Cox au Nigéria, ont montré une incidence de la gémellité considérablement augmentée par rapport à celle de l'Europe et des races blanches en général. Cette étude porte sur les tribus Ibo, Ibibio et Yoruba et montre une fréquence à peu près trois fois et demi supérieure à celle de l'Angleterre (3,3 % à 5,5 %). Cette prédisposition à la gémellité de la race noire se note également aux Etats-Unis où Noirs et Blancs cohabitent (1,43 % chez les Noirs, contre 1,13 % chez les Blancs).

Il est remarquable que le taux de gémellité le plus bas se situe parmi les populations de race jaune (Japon, Ceylan, Chine, Cochinchine). Komaï Fakuoka montre que les grosses gémellaires sont deux fois moins fréquentes au Japon qu'aux Etats-Unis.

La race blanche a un taux intermédiaire moyen (1/80) intermédiaire à celui des races noires (1/30) et à celui des races asiatiques (1/160).

Tous ces chiffres recensent la totalité des grossesses gémellaires sans distinction du zygotisme.

Pour P.Y.Wei et C.C. Lin, ces différences sont liées à la variation de la fréquence des grossesses gémellaires dizygotes. Ceci expliquerait pour eux le taux très bas de la gémellité ainsi que la fréquence très basse du dizygotisme, à Tawian (1/166) tout comme au Japon (1/154). En effet, la fréquence des jumeaux de Tawian est à peu près la moitié de

celle des races blanches d'Europe et d'Amérique du Nord et le rapport de la gémellité monozygote sur la gémellité dizygote est de 2/1 contrairement à celui de 1/2 des autres races. Pour ces auteurs, la fréquence du monozygotisme à Tawian est donc identique à celle des populations de race blanche, mais la fréquence du dizygotisme en est seulement le quart. Ils en concluent que la gémellité monozygote est donc à peu près constante parmi toutes les races et que celle du dizygotisme varie de race à race.

Ci-dessous, un tableau (emprunté à Palagia, 1967) de la proportion de jumeaux monozygotes sur la totalité des jumeaux, calculé selon la méthode statistique de Weinberg, dans différents pays. Weinberg suppose une répartition égale des sexes parmi tous les couples de jumeaux, et déduit que le nombre de jumeaux dizygotes est égal au double du nombre de couples de jumeaux disexués MF, soit $DZ = 2 MF$. Pour connaître le nombre de jumeaux monozygotes, il suffit de déduire du nombre total de jumeaux le nombre précédemment calculé.

MZ/TOTAL TWINS

Philippines	64,4	Palagia, 1967
Japon	63	Ihda, 1965
Indochine	55	Oliveer, 1965
Etats-Unis blancs	34,2	Standskov, Edelen, 1946
" " noirs	28,9	" " "
Allemagne	32	Ihda, 1965
Angleterre	24,7	Cox, 1963
Nigéria(est)Ibo	30,3	" "
Nigéria (ouest Yoruba	10	" "

Ces résultats paraissent contredire les affirmations de P.Y.Wei et C.C.Lin, concernant la fréquence à peu près constante du monozygotisme dans les différentes races ethniques. Les divergences de conclusions sont fondées sur les méthodes différentes du diagnostic du zygotisme. Au Japon, ce diagnostic a été posé par des examens cliniques et paracliniques des jumeaux, tandis que pour les résultats cités dans le tableau ci-dessus, on a employé la méthode statistique de Weinberg dont la validité a été critiquée par Gedda en 1960. Il a comparé les résultats obtenus par l'examen systématique des jumeaux, couple par couple, et ceux fournis par la méthode de Weinberg et a pu constater des divergences considérables. Il faut de plus remarquer que le taux de gémellité des Noirs des Etats-Unis est intermédiaire entre celui des Noirs d'Afrique et des Blancs des Etats-Unis.

Ceci suggère l'intervention de facteurs d'environnement que nous envisagerons plus loin, qui viennent nuancer la gémelliparité potentielle d'une race .

d- Influence de la stature maternelle

Mac Arthur avait noté en 1942 que le taux de gémellité augmentait parallèlement à la taille des populations. Il attribuait le haut pourcentage de gémellité des Noirs des Etats Unis à la sélection sur des critères morphologiques de leurs ancêtres esclaves. Cox nie cette influence , car au Nigeria, l'augmentation du taux de la gémellité est générale à toute la population quelle que soit sa taille . La taille des femmes nigériennes est d'ailleurs plus petite que celle des femmes noires américaines 5 (A, 56 m contre 1,62 m)

D'autre part, l'étude des caractéristiques morphologiques montre une augmentation régulière de la taille, qui s'accorde mal, si cette hypothèse était vérifiée de la diminution de la gémellité spontanée (voir étude de la gémellité au cours des années) .

e - Influence du groupe sanguin maternel :

Le rôle éventuel du groupe sanguin maternel a été étudié sur la population de Tawian par P.Y.Wei et C.C. Lin (1967) . Ces auteurs ont remarqué que la gémellité était plus fréquente chez les mères du groupe sanguin O et AB que chez celles des groupes A et B .

La gémellité monozygote se manifeste plus particulièrement dans le groupe O et la dizygote surtout dans le groupe AB et peu dans le groupe B .

	SÉRIE TÉMOIN	%	M O N O Z Y G O T E S				D I Z Y G O T E S				T O T A L			
			Nombre	%	% MZ/% Série témoin	Nombre	%	% DZ /% Série témoin	Nombre	%	% ttes géme- llités / % séries témoin			
O	2793	39,9	71	46,7	1,17	38	42,7	1,07	109	45,2	1,13			
A	1912	27,3	34	22,4	0,82	22	24,7	0,91	56	23,3	0,85			
B	1818	26,0	37	24,3	0,93	17	19,1	0,73	54	22,4	0,86			
AB	477	6,8	10	6,6	0,97	12	13,5	1,99	22	9,1	1,34			
TOTAL	7000	6,8	146	100		89	100		241	100				

Il n'existe pas d'autre étude de ce type.

III - Le rôle du milieu

Nous envisagerons successivement le rôle du climat et de l'altitude, de la saison, de la classe sociale, de la malnutrition.

- a - Rôle du climat et de l'altitude
- b - Rôle de la saison
- c - Rôle de la classe sociale - facteurs nutritifs,
- d - Rôle des maladies maternelles
- e - Variations chronologiques de la gémellité.

a - Rôle du climat et de l'altitude

Hammond en 1952 avait constaté que les grossesses gémellaires étaient plus fréquentes dans les pays froids.

Ceci n'est vrai que pour l'Europe et l'on constate une proportion de : 1 grossesse gémellaire pour 62 simples au Danemark et pour 69 en Suède.

Les études de Das en 1934 avaient porté sur 189 000 000 de naissances et avaient conclu que le climat ne semblait pas avoir d'influence sur la gémellité, mais il ne possédait aucune donnée sur l'Afrique tropicale.

Le Costa-Rica, le Brésil et Madagascar ont un climat comparable à celui de l'ouest de l'Afrique, c'est-à-dire chaud et humide, leur taux de gémellité est supérieur à celui de l'Europe et des Etats-Unis d'Amérique.

Au Costa-Rica,	1 gémellaire pour 16 simples
Au Brésil,	1 40
A Madagascar,	1 66

Il existe donc une relation probable entre le climat chaud et humide et une forte proportion de gémellité. Plus que le climat, il s'agit peut être de l'ensoleillement, de la durée du jour qui expliquerait l'augmentation de la gémellité à la fois dans les zones tropicales et dans les zones froides (importance chez le Rat).

Pour Gedda, le climat joue tout au plus un rôle secondaire après les facteurs ethniques.

b - Influence des saisons sur la gémellité

Cette influence a été reconnue chez les Bovins. Les études de Coll. et Rodolpho ont montré chez la vache une nette recrudescence de la gémellité pendant le mois d'aôut et de mars.

Chez la femme, Timonen et Coll. ont pu noter une recrudescence des naissances gémellaires correspondant à des conceptions ayant eu lieu au printemps et à l'automne.

Cette influence des saisons doit se concevoir d'une façon analogue à celle du climat et de l'altitude. En effet, l'influence de la lumière et de la durée de l'exposition à la lumière à une importance considérable sur le fonctionnement hypothalamique de nombreuses espèces animales. C'est peut-être par ce mécanisme qu'intervient la saison et donc la durée et l'intensité de l'ensoleillement sur la fréquence de la gémellité. Dans cette hypothèse, seule la gémellité dizygote devrait être influencée.

c - Malnutrition-conditions sociales

Ce facteur a été étudié par Cox au Nigéria où il a pu constater des carences profondes en protéines et en riboflavine dans l'alimentation de la population indigène. Elles se traduisent par un affaiblissement de l'organisme et une anémie.

Il constate le parallélisme entre le degré de ces carences et l'augmentation du taux de la gémellité, et émet l'hypothèse d'une action directe sur l'ovaire ou sur l'endomètre ou sur les deux à la fois. Ces carences pourraient influencer les mécanismes ovariens en favorisant la polyovulation, ce qui se traduirait par une augmentation du taux des grossesses gémellaires dizygotiques.

Elle pourrait également retentir sur la trophicité de l'endomètre, provoquant un retard à l'implantation et une anoxie précoce du blastocyste provoquant une augmentation du taux des grossesses uniovulaires. Ces hypothèses s'appuient largement sur les constatations expérimentales chez l'animal soumis à des carences analogues. (travaux de Hammond, Stockard et Giroud).

Bulmer (1959) a noté une chute du taux des grossesses biovulaires alors que celui des uniovulaires restait inchangé pendant la guerre de 1939-1945, en Europe. Il attribue cette chute à la malnutrition, peut-être par une diminution de la tendance à la polyovulation avec diminution de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, mais aussi par une diminution de la fertilité et par une augmentation de la mortalité pré-

natale. Ceci paraît contredire les hypothèses précédentes sur le rôle de la malnutrition, mais il semble que les carences spécifiques en vitamines du groupe B aient été très rares en Europe pendant la dernière guerre, et Giroud (1959) pense qu'une carence vitaminique spécifique est beaucoup plus apte à déterminer l'apparition d'anomalies congénitales qu'une carence globale qui retentit plus sur la fécondité, en général.

d - Rôle des maladies maternelles

La tuberculose et la syphilis, autrefois accusées de favoriser la gémellité sont actuellement mises hors de cause. Il en est de même pour le paludisme.

Knox et Morley (1960) avaient étudié les courbes de fréquence de la gémellité au Nigéria comparées à celles du paludisme, et avaient conclu à l'existence possible d'un rapport entre les deux phénomènes. En reprenant leurs études, Cox arrive à des conclusions opposées. Pour lui, il n'y aurait aucune corrélation évidente entre les deux graphiques de fréquence.

e - Variations chronologiques de la gémellité

Lamy et Frézal ont observé une décroissance régulière du taux de la gémellité dizygote en Europe entre les deux guerres avec une chute brutale pendant la dernière guerre, puis une remontée après. Dans le même temps, le taux de gémellaires monozygotes a augmenté très régulièrement.

L'interprétation de ce phénomène est délicate en raison des conséquences démographiques résultant des deux guerres.

D'après les statistiques du mouvement de population, la proportion des mères âgées de plus de 25 ans a augmenté continuellement de 1921 à 1931, elle a diminué de 1931 à 1941 puis a augmenté après 1941.

La cause de l'augmentation de la gémellité monozygote demeure obscure, elle serait peut-être due d'après ces auteurs à l'amélioration des soins prénataux et à la diminution des avortements spontanés.

Mac Guillivray (1970) étudie les répartitions des grossesses gémellaires dizygotes durant les 20 dernières années en Ecosse, et constate leur décroissance régulière depuis 1958. La chute de ce taux est indépendante de la parité.

Taux de gémellité dizygote de la ville d'Aberdeen d'après la parité pour les années 1949-1968.

	<u>Igestes</u>	<u>Xgestes</u>	<u>Toutes gestantes</u>
1949-1953	8,0	10,1	9,4
1954-1958	9,2	9,6	9,4
1959-1963	7,2	7,3	7,3
1964-1968	5,4	8,0	7,2

La cause de ce phénomène reste obscure.

IV - Les facteurs ovulaires

Ce chapitre regroupe l'étude du sexe des jumeaux et des anomalies chromosomiques éventuellement associées.

1 - Rôle du sexe :

Il semblerait bien que l'oeuf féminin ait plus tendance à la gémellité que l'oeuf de sexe masculin. Les monstres doubles sont, en effet, deux fois plus souvent de sexe féminin que de sexe masculin.

2 - Rôle des anomalies chromosomiques :

Certains auteurs (Hofnagel et Benírschke¹, 1962, Wright et Day, 1963) ont été frappés par le fait de la coexistence dans la descendance d'un même couple de jumeaux et de cas de Mongolisme ou de Klinefelter. Ces affections touchaient soit l'un des jumeaux, soit un autre élément de la fratrie.

Ces anomalies présentent à l'évidence des facteurs étiologiques communs comme l'âge avancé de la mère et la multiparité, mais la relation entre la gémellité et la non-disjonction chromosomique doit être précisée.

Observation de Wright et Day :

<u>Age maternel</u>	<u>Première Famille</u>		<u>Produit</u>
	<u>N° de la grossesse</u>		
25	1		FCS 3 mois
26	2		Klinefelter 44A XXY
30	3		Fille normale
35	4		Garçon normal
42	5		Gémellaire 1-Trisomie 21 2- normal

Ces deux jumeaux différents par le groupe sanguin, par l'haptoglobine et les gamma-globulines.

<u>Deuxième Famille</u>			
<u>Age maternel</u>	<u>N° grossesse</u>	<u>Procréateur</u>	<u>Produit</u>
16	1	I	M.Trisomie 21
22	2	II	Gémellaire : 1 - normal 2 - mort-né
24	3	II	M.Klinefelter

Là comme ailleurs, il est essentiel de différencier les anomalies chromosomiques survenant chez les jumeaux monozygotes de celles survenant chez les jumeaux dizygotes.

a - Les anomalies chromosomiques chez les jumeaux monozygotes.

L'anomalie chromosomique peut toucher les deux jumeaux, qui ont le même génotype et la même anomalie chromosomique.

Nielsen (1967) trouve sur 11 paires de jumeaux monozygotes présentant des anomalies chromosomiques identiques :

- 3 fois XXY
- 4 fois XO
- 1 trisomie 21
- 3 trisomies 21 associées à XXY.

L'anomalie chromosomique survient donc à un stade antérieur à celui de la scission de l'oeuf qui donne deux cellules originelles de même capital chromosomique altéré.

L'anomalie chromosomique peut ne toucher qu'un seul des jumeaux, du moins apparemment.

Le groupe étudié par Nielsen présentait des anomalies suivantes :

<u>Jumeau apparemment normal</u>	<u>Jumeau anormal</u>
XY	XO
XY/XO	XO
XX	XO
XX/XO	XX/XO (pourcentage supérieur)
normal	trisomie 21
XX	XY (hypogonadisme)

On voit que, dans certains cas, le sexe des jumeaux monozygotes peut être différent, du fait d'une anomalie chromosomique portant sur le chromosome sexuel.

Turpin et Coll. (1961) en ont décrit un cas particulièrement démonstratif : deux jumeaux apparemment monozygotes par la similitude du phénotype érythrocytaire, sérique et salivaire et la tolérance des greffes réciproques cutanées. Ils étaient pourtant de sexe différent : le garçon étant normal, l'autre, étant une fille présentant un syndrome de Turner XO. Ils interprètent cette anomalie par la perte du chromosome Y par le jumeau fille, lors d'une division de segmentation où la séparation accidentelle des premiers blastomères induit la gémellité.

Ross, Tjio et Lipsett (1969) publient une étude caryotypique de 2 jumelles monozygotes mais d'apparence très différente. L'impubérisme de l'une des jumelles fait faire une étude clinique et génétique.

Répartition des différents caryotypes dans les tissus de ces jumelles

<u>Malade</u>	<u>Sang</u>		<u>Moelle</u>		<u>Peau</u>	
	45 X	47XXX	45 X	47XXX	45 X	47XXX
Jumelle A	80	20	97	3	94	6
Jumelle B	83	17	90	10	0	100

Le fait que le mosaïcisme affecte les deux jumelles permet de dire que la non-disjonction responsable du mosaïcisme intervient avant le clivage gémellaire.

L'hétérogénéité du capital chromosomique de ces jumeaux monozygotes ne peut être interprétée que par une erreur qui intervient nécessairement lors de la mitose de segmentation de l'oeuf, plus que par la fécondation d'un gamète anormal par son capital chromosomique résultant d'une erreur de la méiose. En effet, il y a au moins une lignée cellulaire qui a un nombre normal de chromosomes, ce qui ne serait pas possible si l'oeuf fécondé avait une anomalie chromosomique dès le départ.

Pour que ce soit réalisée une telle anomalie, deux conditions sont nécessaires :

- 1 - Perte d'un chromosome à l'anaphase de la division mitotique de segmentation de l'oeuf,
- 2 - Clivage de l'oeuf au même moment de la division cellulaire ou lors d'une autre division mitotique.

Ces deux anomalies peuvent être simultanées ou survenir successivement de manière compatible avec la constitution chromosomique des jumeaux.

Quatre combinaisons sont possibles (Ferdinand Pauls, 1969) :

<u>Jumeaux A</u>	<u>Jumeaux B</u>	
XY	XO	Les deux erreurs sont simultanées et surviennent lors de la première division de segmentation de l'oeuf fécondé.
XY/XO	XY-XO	Le clivage gémellaire intervient à la 4 ^e segmentation de l'oeuf et la perte du chromosome Y est intervenue à une segmentation antérieure.
XY/XO	XY	Il s'agit là de la même anomalie que dans le cas précédent, mais pour l'un des jumeaux, la lignée cellulaire anormale XO disparaît.
XY/XO	XO	Ce cas est plus difficile à expliquer, car si on l'explique par un mécanisme analogue aux précédents, il faut conclure que chez le

jumeau B, c'est la lignée cellulaire normale XY qui disparaît au profit de la lignée anormale XO. Cette explication est délicate mais il est possible qu'elle soit la bonne dans un certain nombre de cas.

On peut également penser que le clivage gémellaire intervient sur un oeuf beaucoup plus âgé, après de nombreuses divisions, et qu'un des jumeaux reçoit une majorité ou toutes les cellules de même capital chromosomique.

b - Les anomalies chromosomiques chez les jumeaux dizygotes :

Le chimérisme apparaît chez les jumeaux dizygotes qui ont deux populations cellulaires sanguines, quand les cellules hématopoïétiques sont échangées à un moment précoce de la vie embryonnaire. Le chimérisme chromosomique est un phénomène bien connu chez les Bovins chez qui il permet le diagnostic précoce du free-martinisme. Le free-martinisme des Bovins se présente comme la masculinisation de la gonade femelle de la génisse jumelle sous l'influence du veau mâle.

Tandler (1911) et Keller et Lillie (1917) ont montré que le free-martinisme dépend de la fusion des enveloppes des deux jumeaux et de la présence d'anastomoses vasculaires. Pour ces auteurs les hormones mâles sécrétées par le testicule de l'embryon mâle, passeraient dans la circulation de la génisse, grâce à la continuité vasculaire et la transformeraient.

En 1945, Owen émet l'hypothèse d'un passage cellulaire d'un jumeau à l'autre à travers ces anastomoses placentaires. Ceci est démontré pour divers tissus (sang, moelle et autres) où on retrouve une grosse proportion de cellules chimériques.

Le taux des cellules chimériques est à un taux identique dans les leucocytes (28 à 46 %), la rate et la moelle. Il est beaucoup plus bas dans les cellules germinales (6 à 10 % de cellules XX dans le testicule). Le taux des cellules chimériques varie avec les différents couples de jumeaux mais pas dans le même couple, et ne varie pas dans le temps (Kanagawa, Hawata, Ishikawa, Inoue, 1967).

Dans le tissu gonadal Makino et Coll. (1965) met en évidence un chimérisme XX/XY mais de proportion très faible (192 XX/3XY). En 1962, Ohno et Coll. retrouvent ce chimérisme XX/XY dans les testicules du

frère du free martin dont la spermatogénèse serait moins bonne.

Le free-martinisme est un phénomène caractéristique des Bovidés. Il ne se produit chez aucune autre espèce de Mammifères. Les anastomoses vasculaires entre placenta~~x~~ dichoriaux peuvent cependant exister chez d'autres animaux (Mouton, Chèvre, Marmoset, Homme).

Diverses hypothèses tentent de résoudre le phénomène :

- Le placenta des Primates est capable de convertir la delta-androstérone en oestrone, alors que le placenta des Bovidés en est incapable.
- Les connexions vasculaires s'établissent plus tardivement dans ces espèces que chez les Bovidés ; la gonade ne serait sensible que pendant une courte période, après laquelle la migration cellulaire resterait sans effet.

Chez les Marmosets (Ushida, 1964), 87,8 % des naissances sont gémeillaires dizygotes.

Les anastomoses placentaires sont fréquentes, importantes, mais on n'observe jamais de free-martinisme. Cependant, Benirschke a cultivé la moelle de 2 jumeaux et d'une jumelle et a retrouvé un chimérisme portant sur le chromosome sexuel. La très grande majorité des cellules correspondait toutefois au sexe génétique.

Ushida (1964) recherche des anastomoses vasculaires dans 409 placentas dichoriaux fusionnés chez l'Homme. (238 isosexuels et 171 hétérosexuel). Il ne retrouve aucune communication vasculaire (par injection) mais suppose qu'elle a pu exister au cours de la vie embryonnaire.

Le premier cas de chimérisme chez l'Homme a été publié par Dunsford et Coll. (Cité par I Ushida). Les jumeaux, de sexes différents, étaient cliniquement normaux. Ils présentaient un placenta bichorial, sans anastomose apparente. Le chimérisme a été découvert par l'examen du groupe sanguin.

Les deux populations sanguines étaient au même taux chez les deux jumeaux, c'est-à-dire :

85 % O

15 % A

Le groupe salivaire du garçon était A
de la fille était O.

On fit une analyse chromosomique de 100 cellules de chaque jumeau.

Chez le garçon : 70 XX/30 XY

Chez la fille : 78 XX/22 XY

Ces cas de chimérisme sont rares chez les jumeaux dizygotes humains.

En 1962, 5 cas avaient été rapportés dans la littérature :

Auteur	Jumeau Mâle	Jumeau femelle
Booth	86 % hématies A 14 % O	99 % hématies O 1 % A
Davidson	Leucocytes 83 % XY 17 % XX	normal féminin
Woodruff	Quelques cell. Barr + autres cellules Barr - sur 215 cellules : 188XY 18XX	Barr normal Sur 180 cellules : 3 XY 170 XX

D - ETUDE CLINIQUE

I - Présentation des dossiers

Sur l'ensemble des 123 observations recueillies à la maternité de Port-Royal de 1966 à 1970, nous avons retrouvé un certain nombre de circonstances favorisantes.

Le diagnostic dizygotisme a été porté sur l'examen des membranes foetales. On a ainsi pu classer ces 123 observations en 4 groupes :

- 1 - Groupe des gémellaires monochoriales monoamniotiques dont on peut supposer qu'elles sont monozygotes,
- 2 - Groupe des gémellaires monochoriales biamniotiques, dont on peut également supposer qu'elles sont monozygotes,
- 3 - Groupe des gémellaires bichoriales biamniotiques, avec des foetus de même sexe, dont on ne peut rien dire, en l'absence d'étude plus approfondie des caractères des jumeaux,
- 4 - Groupe des gémellaires bichoriales biamniotiques, avec des enfants de sexes différents, dont on peut supposer qu'elles sont biovulaires.

Sur ces 123 dossiers gémellaires, on retrouve :

- 40 gémellaires bichoriales biamniotiques avec des enfants de sexe différent.
- 3 gémellaires monochoriales monoamniotiques, avec des enfants de même sexe,
- 31 gémellaires monochoriales biamniotiques, avec des enfants de même sexe,
- 48 gémellaires bichoriales biamniotiques avec des enfants de même sexe,
- 1 gémellaire monochorial biamniotique avec des enfants de sexe différent, et que nous classerons à part.

Ce qui donne en appliquant la formule de Weinberg :

$$DZ = 2 MF \qquad DZ = 2.40 = 80 \quad \text{soit} \quad 80/123 = 65 \% \text{ de } DZ$$

$$MZ = 123 - 80 = 43 \qquad \text{soit} \quad 43/123 = 35 \% \text{ des cas.}$$

Pour chaque dossier, nous avons étudié :

La mère : - son âge

- sa parité
- l'âge de la puberté
- les grossesses précédentes

Le père : - son âge.

Les facteurs ayant pu influencer l'ovule ou la fécondation :

- la durée des cycles
- la date de fécondation quand elle a été connue,
- l'éventualité d'une contraception orale

L'hérédité :

- Notion de gemellité familiale connue
- Notion de récurrence de grossesses gemellaires

Les enfants :

- leur sexe,
- leur poids,
- les éventuelles malformations,

Le niveau social :

Nous avons pris comme cotation :

- 0 = bon niveau
- 1 = niveau médiocre
- 2 = très mauvais niveau.

GEMELLAIRES MONOCHORIALES
MONOAMNIOTIQUES

ENFANTS DE MEME SEXE

Année	Dossier	Age Mère	Parité	Age Père	Age Puberté	Cycles	Date fécond.	Contra-ception	Grossesses précédentes	Géméllité familiale	Sexe enfants	Poids enfants	Malformation	Niveau Social
1968	264-265	33	IP IG		16	35/7	?	0	0	0	FF	2730-2170	0	0
1969	469 -	23	IIP IIG		15	30/5	?	0	1966 F 3250	0	M. papy-racéus	1970-	ulcération sacrée	0
1970	289-290	28	IIIP IIIG	30	13	28/5	?	0	1964 M 3550 1965 M 2500	0	NM	2320-1600	0	0

GEMELLAIRES MONOCHORIALES
BLAMNIOTIQUES

Année	Dossier	Age Mère	Parité	Age Père	Age Puberté	Cycles	Date fécond.	Contra-ception	Grossesses précédentes	Gemeilite familiale	Sexe enfants	Poids enfants	Malformation	Niveau Social
1966	1219-1220	23	IP IIG	26	13	28/2	?	0	0	0	FF	2800-1890	0	0
	1088-1089	23	IIIP IIIG	23	12	28/5	?	0	1962 F 1964 M	0	MM	2370-2620	0	1
	23	20	IP IG	22	11	28 à 40	?	0	0	0	FF	1720-1520	0	
1967	151-152	31	IP IG	32	14	26/5	?	0	0	0	MM	870-900	2 macérés	0
	404-405	18	IP IG	18	14	30 à 45/7	?	0	0	?	MM	1630-2930	1 macéré	1
	587-588	31	IIP IIG	32	13 1/2	28 à 30/5	?	0	1960 M	0	MM	2700-3220	0	0
1968	1148-1149	33	IIIG IIP	?		spanio-ménor-rhée	?	0	1964	0	FF	1620-1650	0	0
	241-242	31	IP IG	29	?	?	?	0	0	?	FF	1980-2280	0	0
	448-449	26	IIP IIIG	30	11	26 à 27/5	?	0	GEU 1965 1963 M	+	MM	2520-2340	0	0
	21-22	22	IP IG	25	12	28/5	?	0	0	0	MM	1280-1300	0	0
	251-252	24	IP IG	28	16	28 à 31/4	?	0	0	0	FF	2850-2270	0	0
	915-916	25	IP I G	30	13	30/4	?	0	0	0	MM	1570-1700	0	0
	964-965	31	IIP IIIG	?	?	33/5	?	0	1964 M	0	FF	2260-2570	0	0
	1171-1172	34	IIP VG	43	11	30/8	?	0	1957 M 1960 F	0	FF	2370-2730	0	0
	1136-1137	31	IIP VG	36	11	28-29	?	0	1962 F 1965 F	0	MM	3140-2400	0	0
1969	1360-1361	31	IIP IVG	38	14	28	ovul.le 12e j. Rapport fécond.le 11e j.	0	1965 M 1966 F	0	FF	3300-2700	0	0
	1634-1635	27	IIP IIG	25	14	28/8	?	0	1965 M	+	FF	2820-2200	0	0
	1735-1736	20	IIP IIG	23	12	30/3	?	0	0	?	MM	2610-2400	0	0
	67-68	22	IIP IIG	30	12	?	?	0	0	0	FF	2600-2440	0	0
	134-135	25	IIP IIG	26	12	30/5	?	0	1963 F	0	MM	2120-1970	0	0
	132-133	31	IIP IIG	31	12	31 à 33/5	17e j. CT (1er rapport)	CT	1965 F	?	MM	3250-2300	1 Phimosi	0
	529-530	31	XIP XII G	?	14	30		0	55,56,57, 58, 59- 61 .né 60,61,63, 64,65.	0	MF	2850-2160	0	1

Année	Dossier	Age Mère	Parité	Age Père	Age Puberté	Cycles	Date fécond.	Contra-ception	Grossesses précédentes	Géméllité familiale	Sexe enfants	Poids enfants	Malformation	Niveau social
1970	743-744	37	VIIP VIIIG	40	14	25/5	?		1955, 57, 61 63, 65, 67	?	FF	0		2
	132-133	12 1/2	IP IG	17	11	irréguliers	?		0	0	MM	1130-1070	Bec de lièvre bilat. + cardiopathie	1
	1907-1908	24	IP IG	29	13	30/4	16e j.	1° ovulation après LYNDIOL	0	0	MM	1960-1830	0	0
1971	1722-1723	34	IIP IIG	32	15	26/8	?		1964 F	0	MM	1360-1860	0	1
	1157-1158	29	IIP IIIG	?	11	28/3	12ej.?		1967 M	⊕	MM	2090-2200	pieds bots 0	0
	1110-1111	26	IP IIG	28	12	28 à 35/8	?		0	0	FF	2600-2070	↙	2
	1342-1343	28	IIP IG			28					MM			
	1218-1219	23	IP IG			24-26	rapport le 8ej.				MM			
	1576-1577	25	IIIP IIIG			30-33					FF			
	1543-1544	24	IIP IVG			28					MM			

GEMELLAIRES BICHORIALES
BIAMNIOTIQUES

ENFANTS DE SEXES DIFFERENTS

Année	N° dossier	Age Mère	Parité	Age Père	Age Puberté	Cycles	Date fécond.	Contra-ception	Géméllité familiale	Grossesses précédentes	Sexe enfants	Poids enfants	Malformation	Niveau Social
1966	1419-1420	22	IP IG	23	13	30/4	?	0	0	0	MF	3090-2450	0	0
	1118-1119	24	IP IIG	27	13	28/3	?	0	0	0	MF	2600-2350	0	0
	20-21	21	IP IG	22	13	34-35/6	?	0	?		MF	2890-3480	0	0
1967	1555-1556	33	IP IG	39	13	28/1	?	0	0		MF	1880-2170	0	0
	1634-1635	26	IP IG	?	10	25/3	?	0	0		MF	1430-M. né	0	†
	1422-1423	21	IP IG	26	14	15 à 30		0	?	0	MF	2300-1770	0	1
1968	1476-1477	29	IP IG	?	14	24 à 25	1e 14ej	0	?	0	MF	2940-3145	0	1
	1577-1578	32	IVP VIIG	?	13 1/2	15 à 30		0	?	M - F - M	MF	2770-2270	0	2
	1813-1814	33	IIP IIG	28	14	26/4		0	?	1964 M	MF	1700-2000	0	?
1969	28-29	22	IP IG	23	12	28/5		0	?	0	MF	3300-2820	0	0
	45-46	21	IP IG	?	12 1/2	30/6	1e 18ej	0	?	0	MF	800-2275	1 mort macéré	2
	145-146	23	IIP IIG	36	14	26 à 27/4		0	?	1963	MF	2170-2720	0	0
1969	157-158	34	IIP VIG	32	12 1/2	28-29		0	0	1964	MF	1890-3550	0	0
	715-716	21	IIP IIG	30	10	27/5		0	0	1967	MF	3030-2460	0	0
	368-369	21	IP IG	22	13	28/3		0	?	0	MF	2040-2210	0	1
1	745-746	34	IIP IIG	38	13	28/4		0	+	1966	MF	2830-2840	Paralysie faciale D	0
	1791-1792	23	IP IG	26	13 1/2	26/2		0	0	0	MF	2140-2210	0	1
	1711-1712	26	IVP VIG	26	15	28/4		0	+	1960 I1968 XII 68	MF	2300-2150	0	0
1	1594-1595	20	IIP IIIG	26	13	24/4	vers le 20e jour	0	0	1968	MF	1700-1640	Paralysie faciale G	0
	1196-1197	25	IP IG	37	14 1/2	28/5		0	0	0	MF	2260-2950	Malformation orteil	1
	1188-1189	28	IP IG	?	14	21/4		0	0	0	MF	1260-1270	0	- 40 bis -
	1004-1005	35	IIP IVG	42	16	29/4		0	+	1958-1960 GG	MF	1970-2080	2e gémellaire mort né	0

Année	N° dossier	Age Mère	Parité	Age Père	Age Puberté	Cycles	Date fécond.	Contra-ception	Gémeilité familiale	Grossesses précédentes	Sexe enfants	Poids enfants	Malformation	Niveau Social
1970	473-474	26	IP IG	27	13	22-24/5		Anovlar/ 6 mois	+	0	MF	2850-2400	1 kyste gencive	0
	276-277	26	IP IIG	29	13	28-30/3		0		0	MF	1780-1400	0	0
	251-252	22	IIP IIG	26	12	30 à 60		0	+	1967	MF	2300-1850	0	0
	205-206	28	IIP IIG	28	13	28/5		0	+	1968	MF	2550-2430	0	0
	2007-2008	24	IP IG	24	15	28-32/7		0	+	0	MF	2470-2580	0	1
	1629-1630	21	IP IIG	23	13	20-28/4		0	0	0	MF	1780-1760	0	1
	1392-1393	32	IIP IIIG	37	14	28/4		0	0	1968	MF	2300-2700	0	0
	747-748	30	IIP IIG	28	13	28/3		0	0	1965	MF	2290-2630	0	0
	205-206	30	IIP IIG	?	15	28/5	?	0	+	MF 1° Gb	MF	3040-3250	2° G. gémeil- laire	1
	448-449	21	IP IG	20	13	28/5	?	0	0	0	MF	1850-2400	1 mort-né	1
1971	306-307	33	IIP IIG	30	14	26/3	?	0	0	1969	MF	1670-1900	0	0
	241-242	20	IP IG	20	15	28-30/4	15° jr	0	0	0	MF	3500-3300	0	1
	14-15	21	IIP IVG	26	12	28/5		0	0	1965-1967	MF	2560-2560	0	2
	1163-1164	34	IP IIIG	28										0
	802-803	34	IIP IVG	28										1
	896-897	34	IIP IIG	23(artif)										0
	1521-1522	24	IP IG	28										0
	1361-1362	24	IP IG	-										0

- 40 ter -

GEMELLAIRES BICHORIALES
BIAMNIOTIQUES

ENFANTS DE MEME SEXE

Année	Dossier	Age Mère	Parité	Age Père	Age Puberté	Cycles	Date fécond.	Contra-ception	Grossesses précédentes	Géméllité familiale	Sexe enfants	Poids enfants	Malformation	Niveau social
1966	1492-1493	21	IP IIG	38	13	spaniomé+ nourlée	?	0	0	?	FF	2870-2570	0	1
	1370-1371	29	IP IG	34	17	24-28/4	1° rap. le 18° jr	0	0	?	MM	2030-2230	0	0
	342-343	34	VP VIIIG	27 (2° procréat)	16	30/8	?	0	1953-54-56-58 - 1° pro- créateur	?	FF	3100-3180	0	
	38-39	44	XP XG	45	11	28/5	?	0	1941-43-45-51-53-55-60 61-63-64	?	FF	1960-2220	0	1
1967	86-87	23	IP IG	31	12	30/5	?	0	0	0	FF	1770-1950	0	0
	356-357	37	VP VG	38	12	30/8	?	0	0	?	MM	3630-3600	0	1
	551-552	25	IP IG	29	15	28/7	?	0	0	?	FF	2850-2500	0	0
	710-711	35	IIP IIG	38	14	28/5	?	0	1957-59 mal- formée	?	FF	2710-2670	0	0
1968	823-824	25	IP IG	28	12	irrégul.	?	0	0	?	MM	2160-2140	0	0
	840-841	35	IXP XG	39	11	30/8	?	0	1954-56-58-60-61-62-64 66	?	MM	110-1700	0	1
	847-848	27	IP IG	28	12	30 à 60	1° rap. le 22° jr	0	0	?	MM	2320-2150	0	2
	889-890	33	IIP IIG	32	15	27/2	?	0	0	?	MM	1165-1370	0	0
1968	1072-1073	24	IIP IIG	21	16 1/2	30/3	?	0	1965 Mongol	?	MM	2100 macéré 1 macéré	1	1
	206-207	21	IP IG	21	14	28/2	?	0	0	?	FF	2680-2500	0	1
	1414-1415	37	VIP VIG	46	14	26-28/4	?	0	1953-55-58-60 67 - GG - MM	+	MM	2530	Mongol+Malf. Card.+2° gem.	1
	1278-1279	29	IIP IIG	34	16	30/3	?	0	1960-62	?	FF	3130-3120	0	0
1969	1189-1190	27	IIP IIG	?	15	29/5	?	0	1965	?	MM	3400-2750	0	0
	852-853	34	IP IG	?	10 1/2	28/3	?	0	0	?	MM	2830-3310	0	1
	826-827	25	IIP IIG	25	16	28-35/5		0	1963	?	MM	2860-2790	0	2
	806-807	33	VIP VIG	45	14	30/5-6	?	0	61-63-64-65-67	?	MM	2680-2390	0	0
1969	635-636	24	IIP IIG	28	13	32 à 60	?	0	1967	0	MM	2280-2300	0	0
	540-541	22	IP IG	26	12 1/2	24	?	0	0	?	MM	1400-1400	0	0
	1766-1767	31	VIIIP XG	?	14	30/6	?	0	6° G. = GG	0	MM	2490-2500	2° Gémel.	1
	1120-1121	27	IP IG	25	12	28/4	14° jour 1 an glaires arrêt 1 ms avt DR	0	0	0	MM	3060-3670	0	0

Année	N° Dossier	Age Mère	Parité	Age Père	Age Puberté	Cycles	Date fécond.	Contra-ception	Gémellaire familiale	Grossesses précédantes	Sexe enfants	Poids enfants	Malformation	Niveau Social
1970	45-46	29	VP VG	29	15	30/5	?	0	+	1964-65-66-68	FF	2740-2940	0	1
	1887-1888	19	IP IG	21	12	30-31/5	?	0	+	0	FF	1250-1620	0	0
	1405-1406	23	IP IG	?	13	28/5	?	0	0	0	FF	2400-2220	0	0
	1064-1065	32	IVP IVG	36	13	30/5	?	0	0	1963-67-68	FF	2640-2060	0	1
	1044-1045	20	IP IG	23	10	28/5	?	Métrulène Arrêt qq ms avt DR	0	0	FF	2800-2730	0	0
1971	309-310	34	XP XG	?	14	28/3	?	Arrêt 1 ms avant DR	0	54-55-62-63-64 65-66-68-69	FF	1750-1570	0	1
	284-285	21	IP IG	?	15	< 20 j	1° rap. 4° jour	0	0	0	FF	1600-2000	0	1
	228-229	26	IIP IIIG	25	13	28/2	?	0	?	1969	MM	2620-2450	0	0
	480-481	23	IP IG	26	12	28-35	?	0	0	0	FF	2150-1850	0	0
	576-577	25	IIP IIIG		30-35						FF			0
	588-589	38	IIP IIIG		26						MM			0
	591-592	25	IIP IIIG		28						MM			0
	713-714	27	IP IG		27-32						FF			0
	755-756	19 1/2	IP IG		29						FF			1
	791-792	36 1/2	IIP IIIG		28						FF			0
	795-796	26	IP IIIG		28-33						MM			0
	1104-1005	30	IIP IIIG		33-35						FF			0
	1040-1041	22	IP IG		26						FF			1
	1018-1019	27	IVP VG		30-35						FF			1
	1851-1852	39	IP IG		26						FF			1
	1865-1866	30	IIP IIIG		-						MM			0
	1908-1909	22	IP IG		28						MM			1
	938-939	25	IP IG		26						FF			0
	1697-1698	24	IIP IIIG		30						MM			0

- 41 ter -

De tous les renseignements anamnétiques fournis par l'étude des dossiers cliniques, nous en avons choisi quatre :

I - L'âge maternel : que nous avons étudié par tranche d'âge de cinq ans.

II - La parité : en mettant à part les primipares

III - La durée des cycles : que nous avons regroupée en quatre catégories :

- 1 - Cycles réguliers de moins de 28 jours
- 2 - Cycles réguliers de 28 jours ou presque
- 3 - Cycles réguliers de 30 jours ou plus où l'allongement habituel du cycle témoigne de l'allongement de la phase folliculaire, et donc d'une surmaturité intrafolliculaire de l'ovocyte.
- 4 - Cycles irréguliers comprenant une grande proportion de
intenses où la surmaturité ovulaire est également certaine.

IV - La notion d'une gémellité familiale

Qu'elle soit d'origine paternelle, maternelle ou des deux à la fois.

Pour pouvoir tirer des conclusions, nous avons été amenés à assimiler :

- les oeufs monochoriaux, mono ou biamniotiques avec les oeufs monozygotes.
- les oeufs bichoriaux biamniotiques avec des enfants de sexes différents avec les oeufs bizygotes.
- les oeufs bichoriaux biamniotiques avec des enfants de même sexes n'ont pu être classés, et correspondent à un mélange des deux catégories.

Cette assimilation classique est partiellement inexacte, comme nous l'avons vu précédemment au moment de l'étude du diagnostic du zygotisme. Il existe d'ailleurs dans cette étude clinique un dossier qui en fait la preuve puisqu'il s'agit d'une grossesse gémellaire monochoriale, biamniotique, avec des enfants normaux de sexes différents. Il s'agit donc là probablement d'un mécanisme de fusion entre deux oeufs dizygotes.

La rareté de tels phénomènes nous autorise à faire l'assimilation citée précédemment.

Nous parletons donc désormais de zygotisme de la gémellité et non plus d'anatomie des annexes, avec les restrictions envisagées ci-dessus.

Age - Parité - Cycles des mères de jumeaux probablement monozygotes

Gemellaires - MONOCHORIALES MONOAMNIOTIQUES = 3 cas
MONOCHORIALES BIAMNIOTIQUES = 32 "

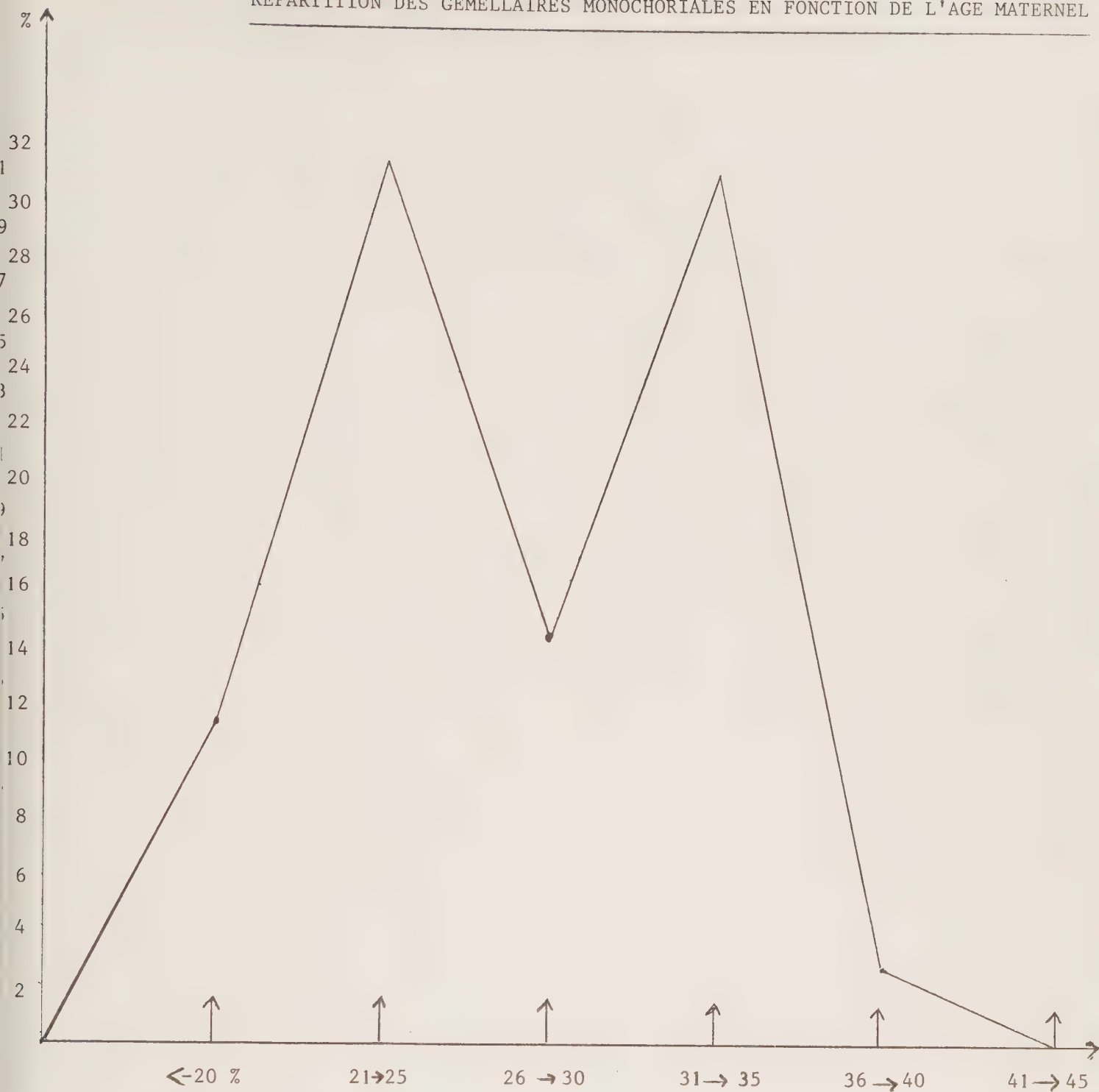
<u>Age</u>		Cas	%
	moins de 20 à 20 ans	4	11,4
	21 à 25 ans	11	31,5
	26 à 30 ans	5	14,3
Age moyen = 26,6 ans	31 à 35 ans	11	31,5
	36 à 40 ans	I	2,9
	41 à 45 ans	0	0 %

<u>Parité</u>		Cas	%
	I	12	34,2
	II à III	14	40
	IV à V	4	11,4
	VI à VII	0	-
	VIII à IX	I	2,9
	X à XI	I	2,9

<u>Durée des cycles</u>		Cas	%
	cycles réguliers < 28 jours	5	15,6
	cycles réguliers $\simeq$ 28 "	10	31,3
	cycles réguliers $\geq$ 30 "	13	40,6
	cycles réguliers	4	12,5

Gemellité familiale 3 + 23 - 12 %

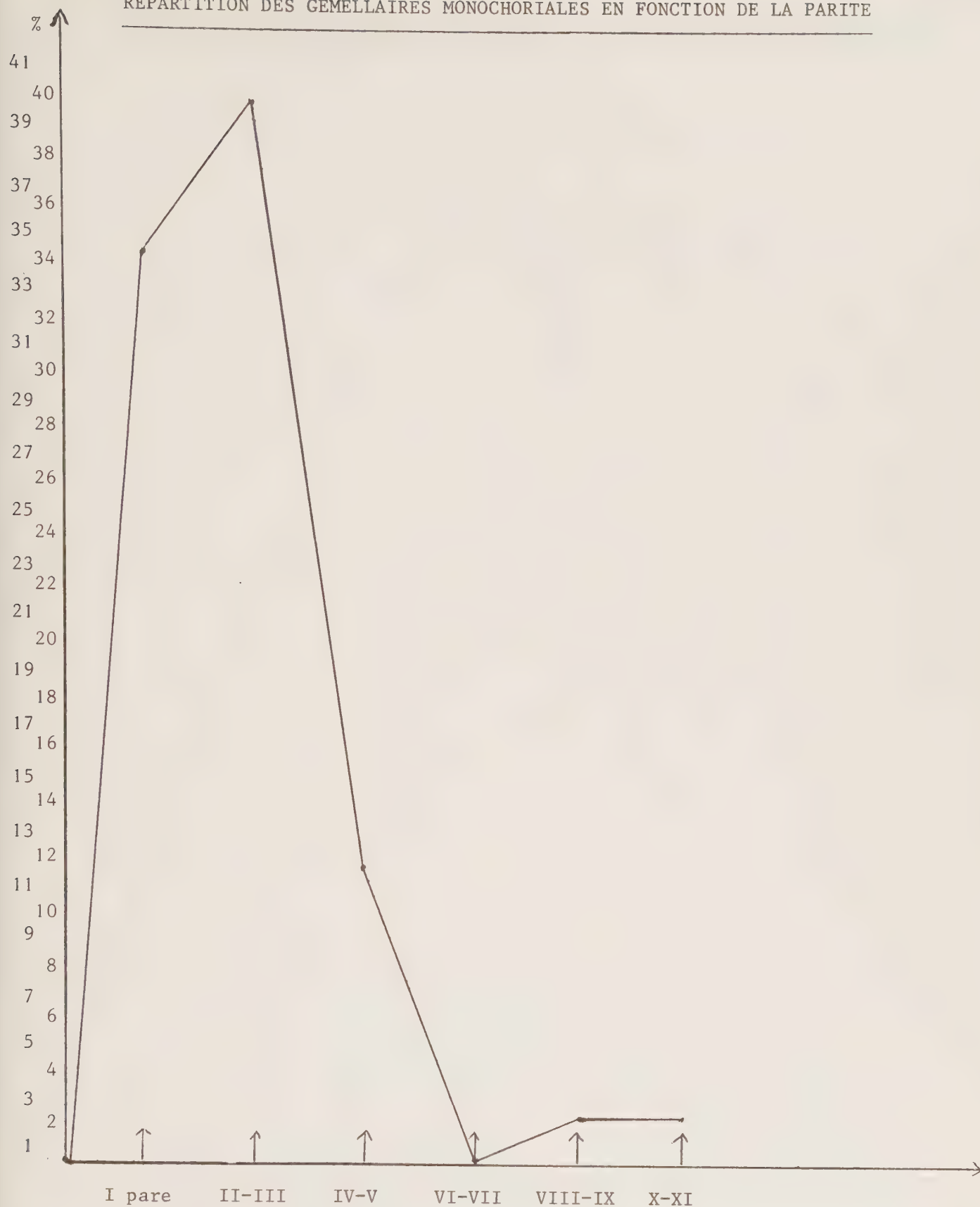
REPARTITION DES GEMELLAIRES MONOCHORIALES EN FONCTION DE L'AGE MATERNEL



En fonction de l'âge maternel :

La courbe présente une allure très différente de la précédente avec ses deux pics d'égale importance, le premier pour la tranche d'âge située entre 21 et 25 ans, l'autre pour celle de 31 à 35 ans. Si le premier peut être considéré comme une conséquence de la plus grande fertilité des femmes 21 à 25 ans, le deuxième pic apparaît directement lié à l'avance en âge de la mère. Ce pic est encore plus frappant quant on le compare à la chute régulière du taux des grossesses uniques dans cette tranche d'âge.

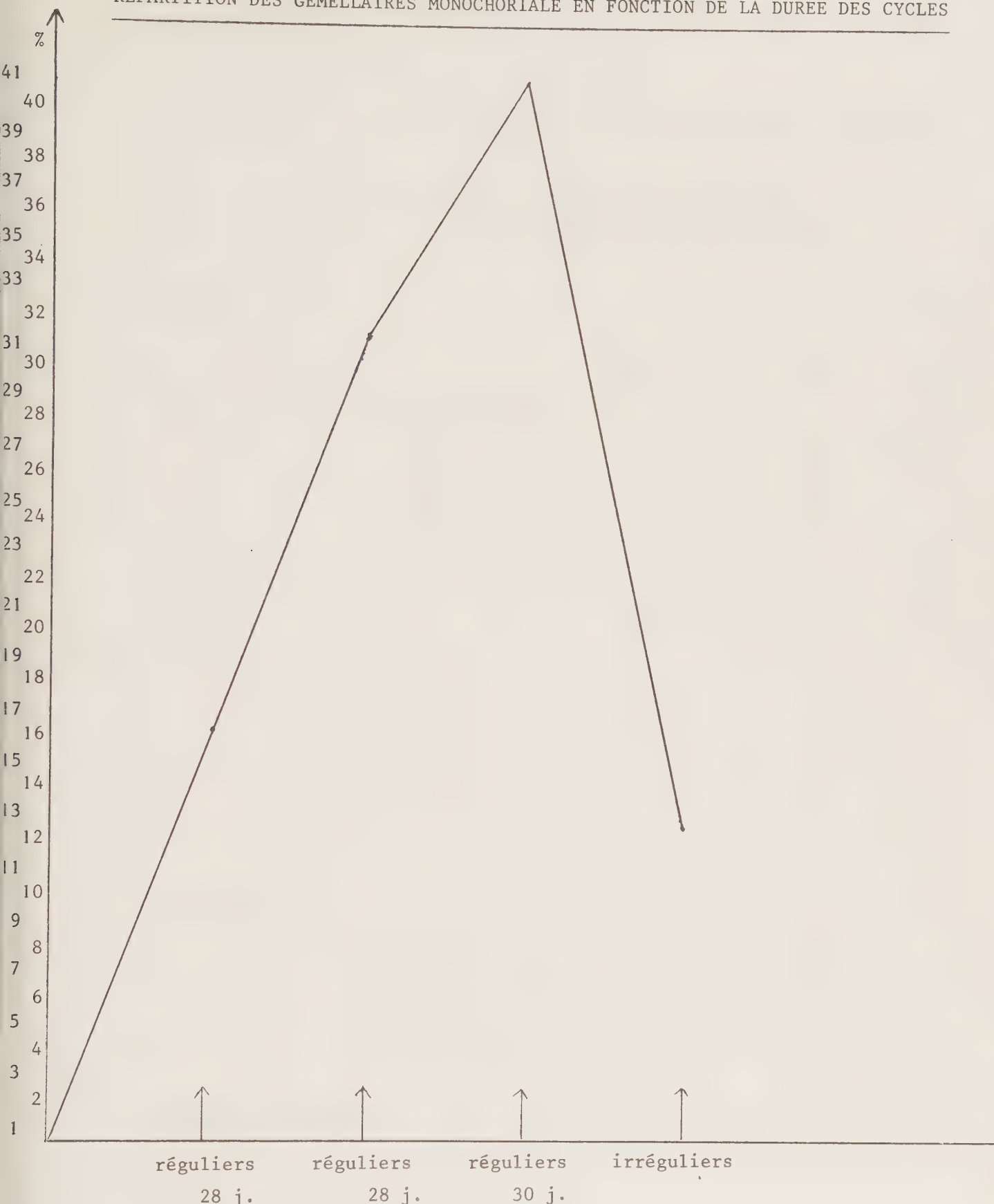
REPARTITION DES GEMELLAIRES MONOCHORIALES EN FONCTION DE LA PARITE



En fonction de la parité :

Le maximum de fréquence de ce type de gemellaire se situe lors des deuxième et troisième grossesses. La courbe montre ensuite une chute brutale entre les quatrième et septième grossesses puis remonte légèrement chez les très grandes multipares (8° à 11° pares)

REPARTITION DES GEMELLAIRES MONOCHORIALE EN FONCTION DE LA DUREE DES CYCLES



En fonction de la durée des cycles :

La courbe montre à l'évidence la très grande majorité des cycles anormaux chez les mères de ces jumeaux (cycles anormalement longs de 30 jours et plus mais réguliers ou cycles très irréguliers y compris les spanioménorrhées intenses). Cette prédominance des cycles anormaux suggère l'existence fréquente dans ce type de gémellaire d'anomalies de la maturation de l'ovule peut être d'un asynchronisme entre l'ovulation et la fécondation.

Age - Parité - Cycles des mères de jumeaux probablement dizygotes

Gemellaires BICHORIALES - BIAMNIOTIQUES
JUMEAUX DE SEXES DIFFERENTS

40 cas

<u>Age</u>		Cas	%
	moins de 20 ans à 20 ans	2	5
	21 ans à 25 ans	18	45
	26 ans à 30 ans	9	22,5
	31 ans à 35 ans	11	27,5
	36 ans à 40 ans	0	0
	41 ans à 45 ans	0	0

<u>Parité</u>		Cas	%
	I	18	45
	II à III	16	40
	IV à V	3	7,5
	VI à VII	3	7,5
	VIII à IX	0	0
	X à XI	0	0

<u>Durée des Cycles</u>		Cas	%
	Cycles réguliers < 28 j	11	28,7
	Cycles réguliers ≈ 28 j	18	46,2
	Cycles réguliers ≥ 30 j	5	12,8
	Cycles irréguliers	5	12,8

Gémellité familiale 8 + 17 - 32 %

REPARTITION DES GEMELLAIRES SUREMENT BIOVULAIRES EN FONCTION DE L'AGE MATERNEL



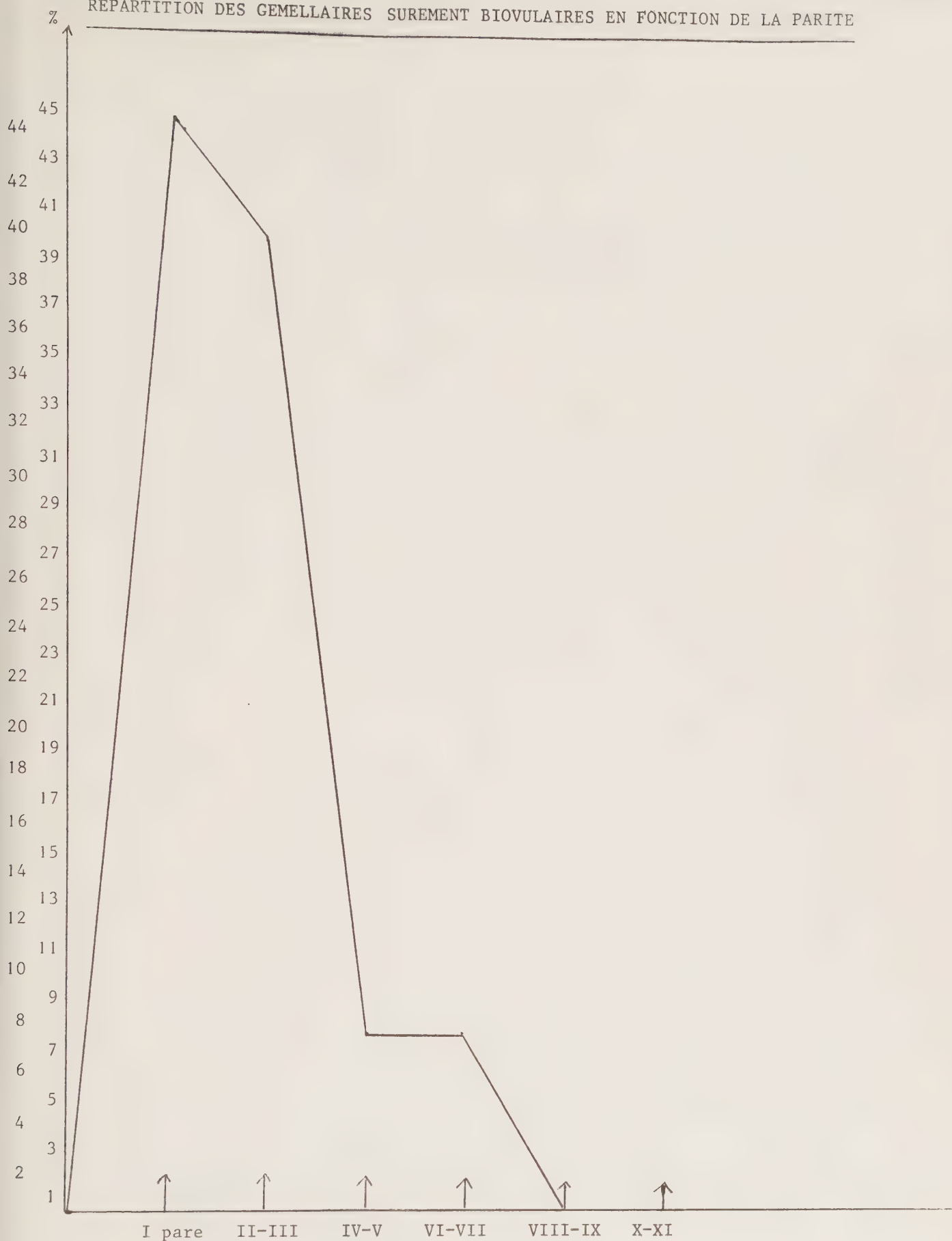
En fonction de l'âge maternel :

La courbe présente un maximum pour la tranche d'âge située entre 21 et 25 ans (45% des cas) qui est parallèle à l'augmentation de la fréquence des naissances simples pour la même tranche d'âge.

Elle chute ensuite et présente un second pic beaucoup moins élevé que le premier pour la tranche d'âge de 31 à 35 ans.

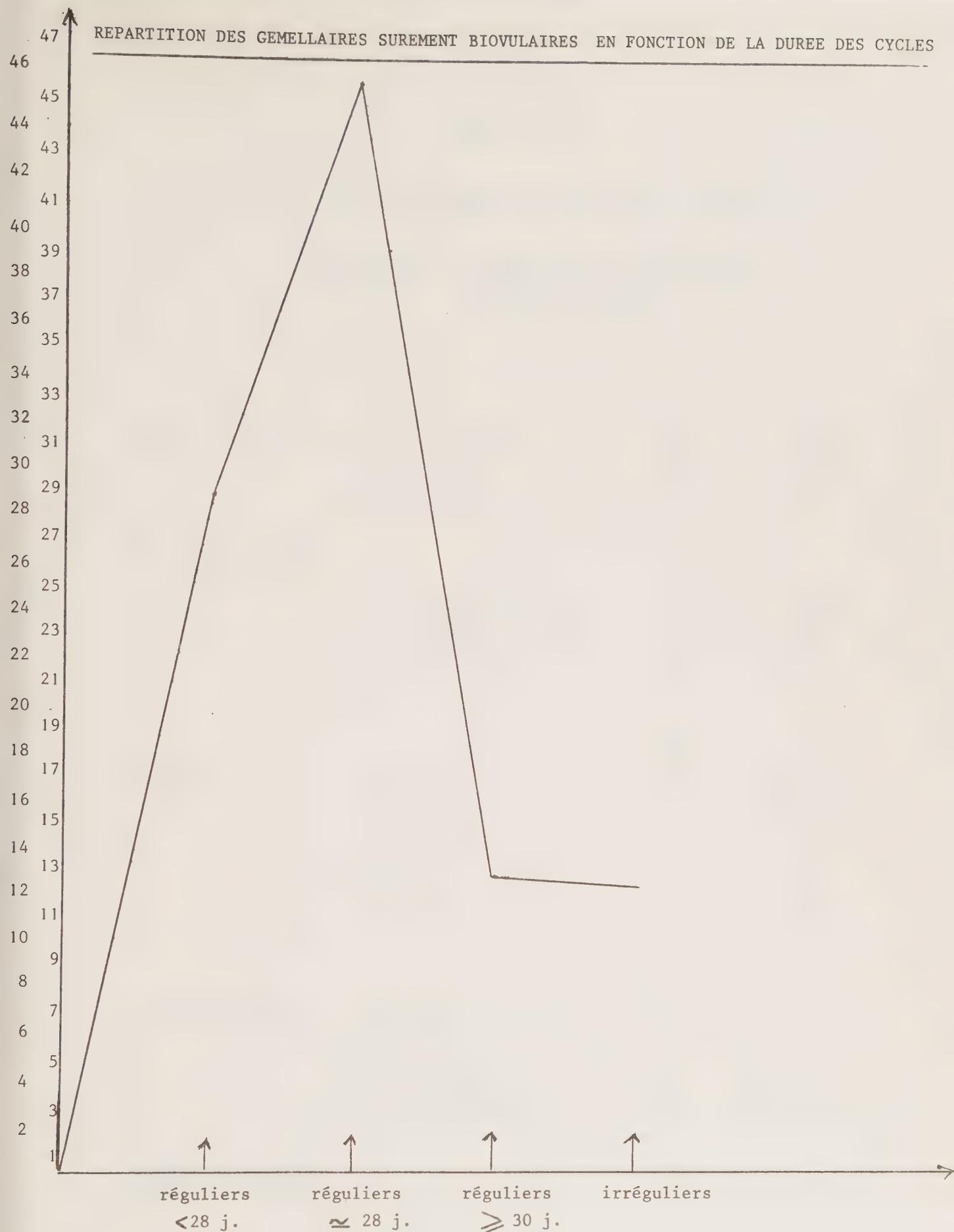
Ce 2° pic pourrait mettre en évidence une augmentation avec l'âge de la sécrétion de gonadotropines (Hypothèse de Milham).

REPARTITION DES GEMELLAIRES SUREMENT BIOVULAIRES EN FONCTION DE LA PARITE



En fonction de la parité :

Cette courbe montre la très grande majorité de ce type de gémellité pour les premières grossesses. Il s'agit en effet de primipares dans 45 % des cas, et dans 85 % des cas de I, II, ou III paires.



En fonction de la durée du cycle :

Cette courbe met en évidence la très grande majorité (46,2%) des cycles menstruels réguliers de 28 jours chez les mères de ces jumeaux. Ceci suggère qu'il n'y a pas là d'anomalie qualitative de l'ovule, mais une anomalie quantitative.

Age - Parité - Cycles des mères de jumeaux uni et biovulaires

Gémellaires BICHORIALES - BIAMNIOTIQUES
JUMEAUX DE MEME SEXE

		Cas	%
<u>Age</u>	moins de 20 ans à 20 ans	3	6,25
	21 ans à 25 ans	18	37,50
	26 ans à 30 ans	12	25

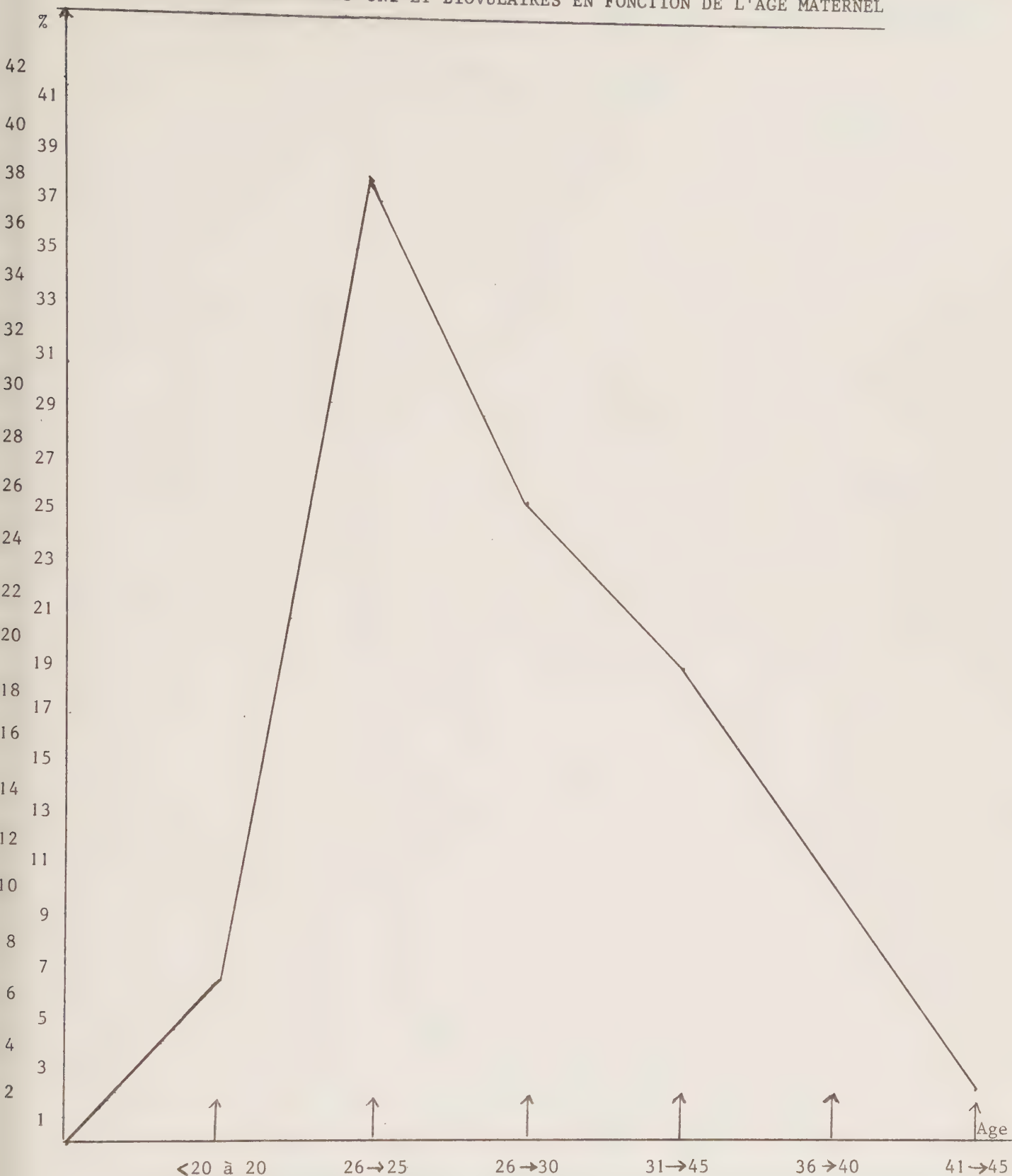
Age moyen = 28 ans

	31 ans à 35 ans	9	18,75
	36 ans à 40 ans	5	10,4
	41 ans à 45 ans	1	2

		Cas	%
<u>Parité</u>	I	20	41,6
	II à III	17	35,4
	IV à V	4	8,2
	VI à VII	2	4,1
	VIII à IX	1	2
	X à XI	4	8,2

		Cas	%
<u>Durée des cycles</u>	Cycles réguliers ≤ 28 j	8	17
	Cycles réguliers ≈ 28 j	15	32
	Cycles réguliers ≥ 30 j	11	23,4
	Cycles irréguliers	13	27,6

<u>Gémellité familiale</u>	9 -	3 +	25 %
----------------------------	-----	-----	------



En fonction de l'âge maternel :

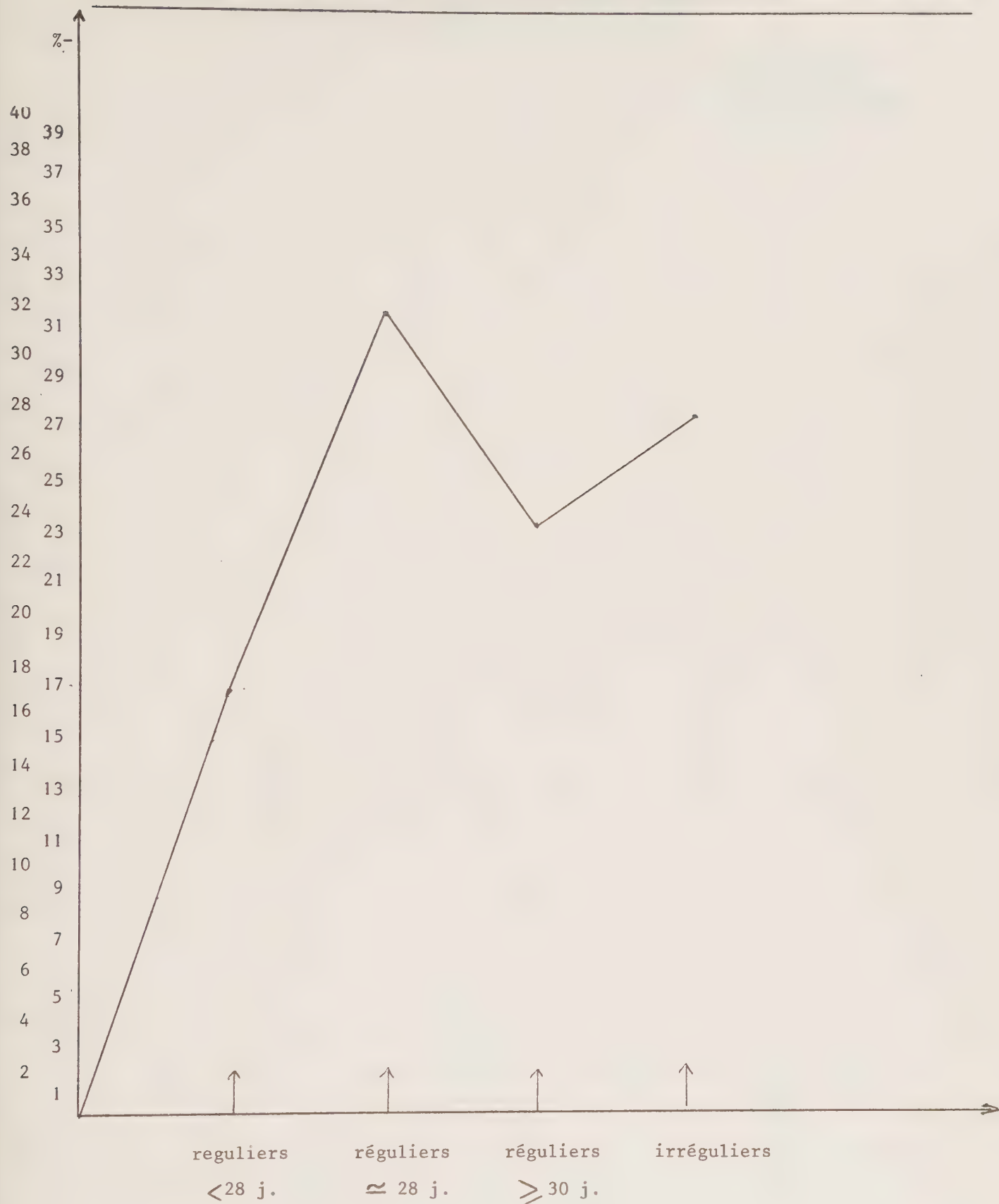
Cette courbe des deux premières, montre bien le panachage des cas de grossesses mono et dizygotes, avec cependant un déplacement de la courbe vers les tranches d'âge les plus élevées.



En fonction de la parité :

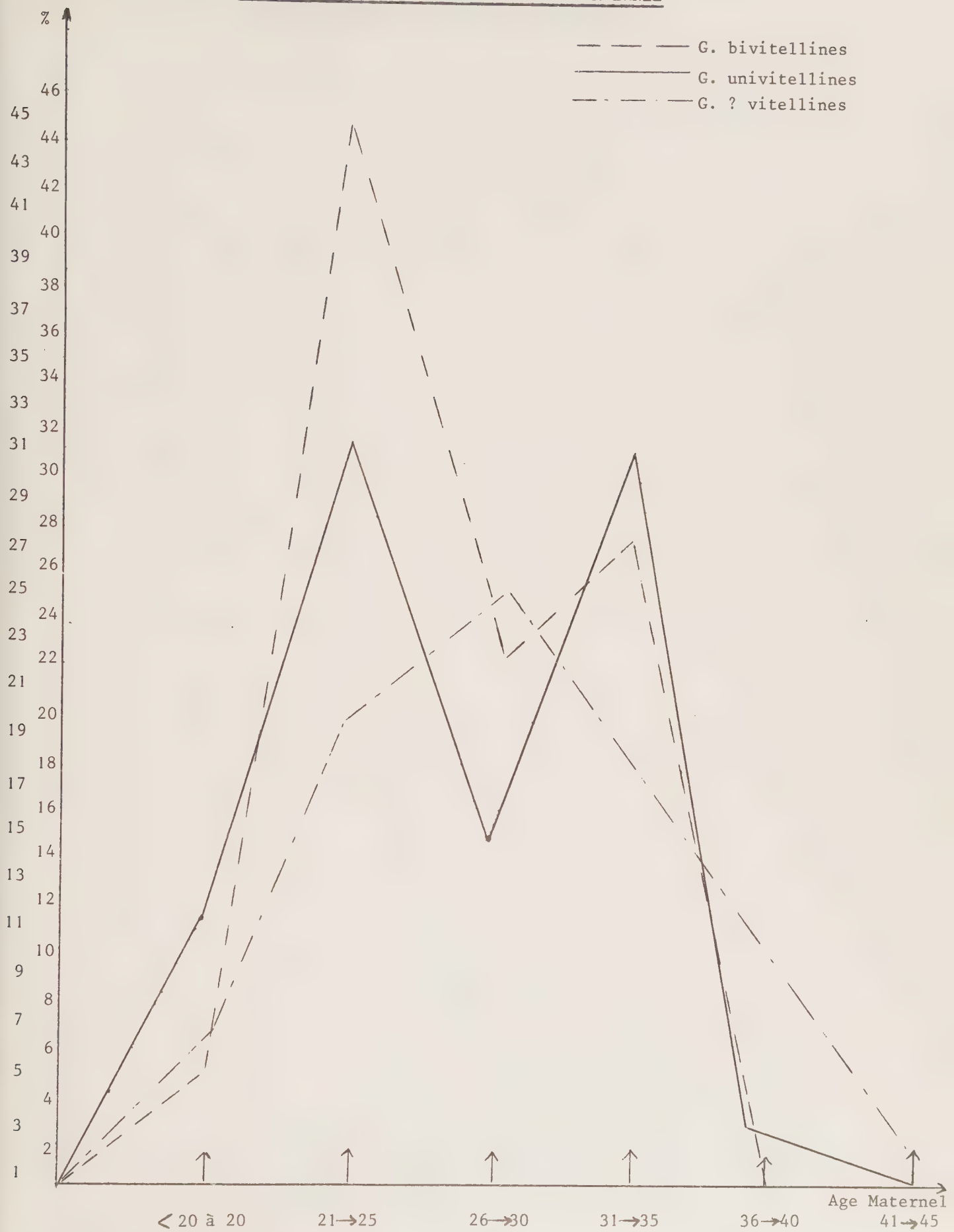
Cette courbe montre encore le panachage des données précédentes. Le pic très important correspondant aux primipares ressemble à celui qu'on a pu observer dans les gémellaires biamniotiques, bichoriales, enfants de sexe différents. La remontée de la courbe chez les grandes multipares rappelle celle qu'on a pu observer chez les gémellaires monochondriales.

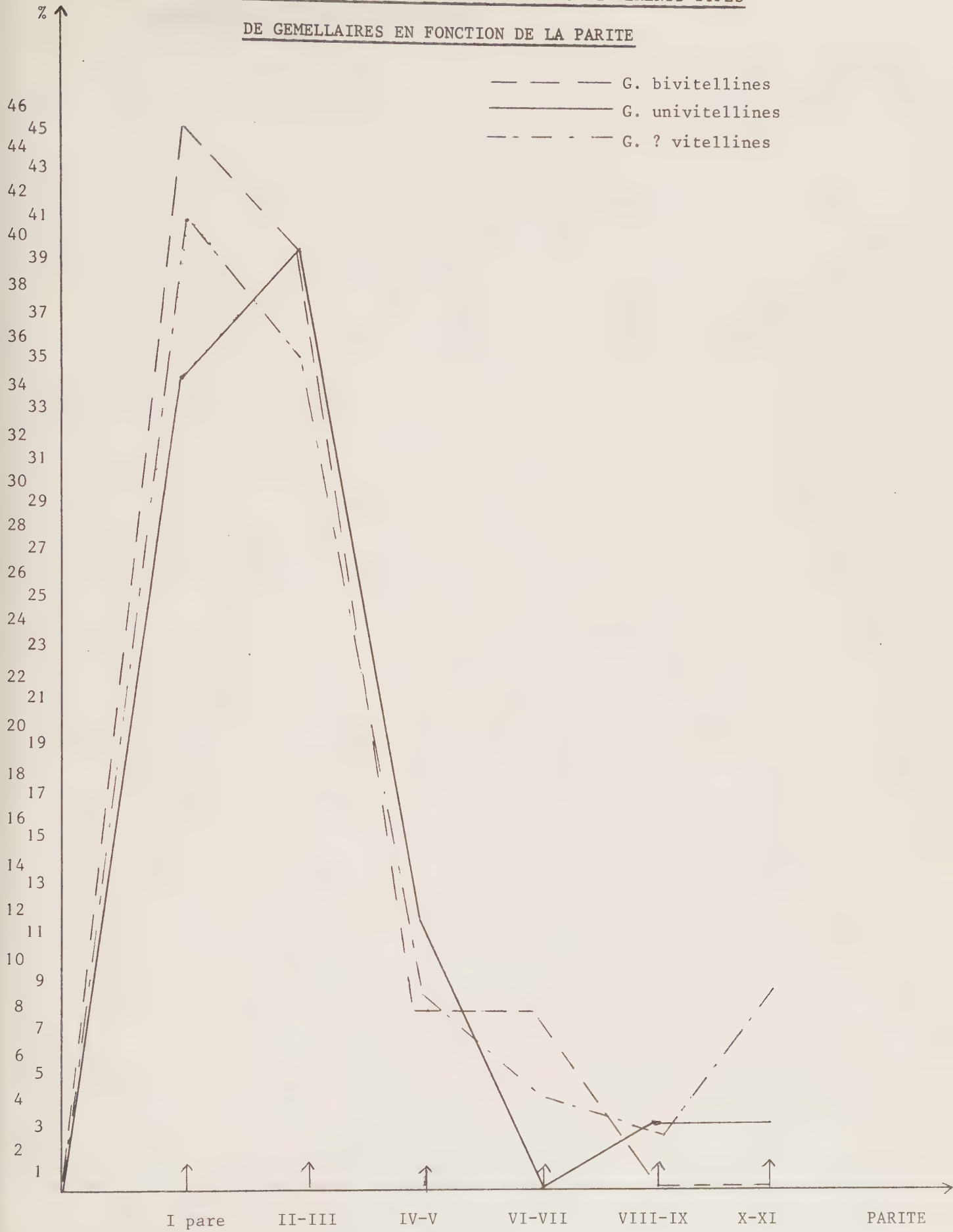
REPARTITION DES GEMELLAIRES UNI ET BIOVULAIRES EN FONCTION DE LA DUREE DES CYCLES



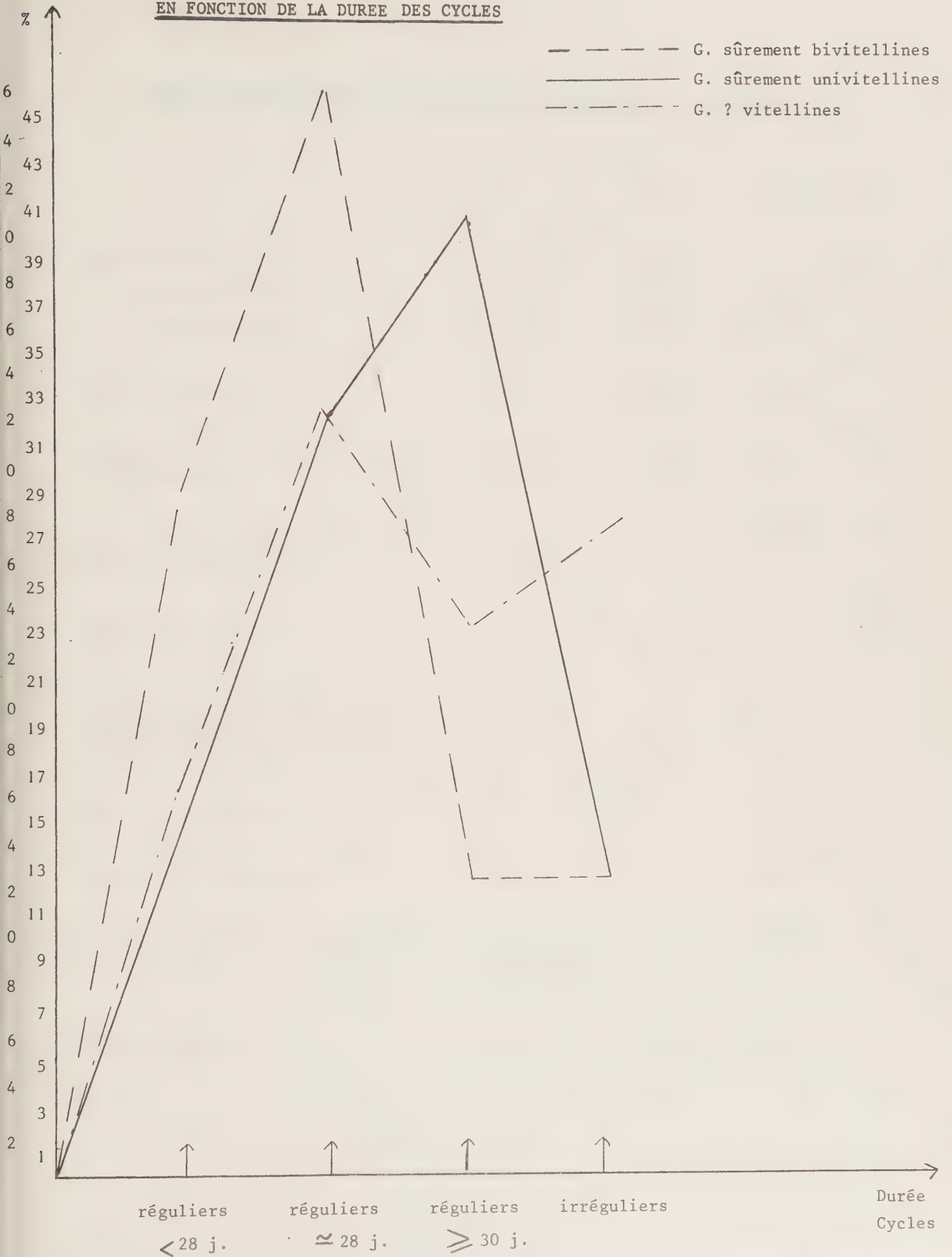
En fonction de la durée des cycles :

Le même phénomène de panachage est observé avec deux pics de la courbe, le premier pour les cycles réguliers de 28 jours, l'autre pour les cycles franchement irréguliers et les spanioménorrhées intenses.

DE GEMELLITE EN FONCTION DE L'AGE MATERNEL

DE GEMELLAIRES EN FONCTION DE LA PARITE

EN FONCTION DE LA DUREE DES CYCLES



TABEAU RECAPITULATIF DES CIRCONSTANCE FAVORISANT LA GEMELLITE

	<u>MZ</u>	<u>DZ</u>	<u>MZ ou DZ ?</u>
Age de la mère :			
moins de 20 ans	11,4 %	5 %	6,25 %
Plus de 30 ans	34,4 %	27,5 %	31,2 %
Parité de plus de IV	17,2 %	15 %	22,5 %
Cycles de plus de 30 jours ou irréguliers	53,1 %	25,6 %	51 %
Court intervalle depuis la dernière grossesse	0	2 cas	3 cas
Ovulations tardives (courbe thermique)	2 cas	2 cas	2 cas
Premières ovulations après contra- ceptifs oraux (dans les 3 mois après l'arrêt du CO)	1 cas	1 cas	3 cas
Gémellité familiale	12 %	32 %	25 %
Récidive de gémellaire	0 cas	2 cas	2 cas
Maladie thyroïdienne maternelle	1 cas (goitre opéré en 57 GG en 67)	0 cas	0 cas
Diabète maternel	0 cas	0 cas	1 cas

C O N C L U S I O N

La gémellité dans l'espèce humaine n'est pas un phénomène souhaitable, car elle s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité périnatale importantes.

Nous avons donc été amenés à étudier les facteurs favorisant la survenue de la gémellité.

La gémellité relève de mécanismes tout à fait différents suivant qu'elle est unie ou biovulaire. Cette dualité se retrouve à l'analyse épidémiologique. C'est l'objet de ce travail.

Nous avons bien séparé, dans ce but, les cas de monozygotisme et les cas de dizygotisme, en laissant à part ceux où le diagnostic a pu rester hésitant.

Etant donné le petit nombre de cas étudiés dans cette thèse (126 cas), nous avons fait une étude statistique de la répartition des grossesses gémellaires monozygotes et dizygotes l'une par rapport à l'autre et par rapport à celle des grossesses uniques.

Il n'existe pas de différence globale significative entre la répartition des grossesses dizygotes et monozygotes ($\chi^2 = 7,59$). En ce qui concerne l'âge des mères, il n'existe pas non plus de différence significative entre la distribution des grossesses gémellaires mono et dizygotes.

Par contre, l'âge des mères de jumeaux est différent de celui des mères d'enfants uniques et cette différence est statistiquement significative ($\chi^2 = 17,24$, ddl = 6) (d'après les chiffres des études démographiques de l'INSEE, 1966).

L'étude des cycles menstruels chez les mères de jumeaux monozygotes fournit des résultats intéressants. La grande fréquence des cycles réguliers longs de 30 jours et plus, s'oppose au pourcentage normal de cette catégorie de cycles menstruels chez les mères de jumeaux dizygotes, et cette différence est statistiquement significative ($\chi^2 = 5,79$; ddl = 1).

L'étude de la gémellité familiale, ainsi que celle du niveau socio-économique n'a pas montré de différence significative entre les deux catégories de gémellité.

LES GROSSESSES GEMELLAIRES DIZYGOTES

L'hypothèse d'une polyovulation à la base de ce type de gémellité est très probable.

Cette polyovulation semble être un phénomène accidentel survenant sur un cycle de durée normale, et peut-être favorisé par l'âge maternel.

Ceci suggère qu'il n'y a pas d'anomalie qualitative de l'ovulation mais bien une anomalie quantitative.

L'hypothèse d'une polyovulation est rendue encore plus vraisemblable par l'observation des grossesses gémellaires ayant suivi des traitements ovulants séquentiels HMG/HCG, qui ont toujours induit, sans exception, des grossesses dizygotes.

LES GROSSESSES GEMELLAIRES MONOZYGOTES

C'est l'hypothèse d'une anomalie de l'oeuf par surmaturité ovocytaire ou par asynchronisme de la fécondation que nous avons retenue et qui constitue la contribution particulière de ce travail. L'étude statistique de ce groupe de grossesses gémellaires a souligné le rôle de l'âge maternel avancé et des cycles menstruels allongés (30 jours et plus). Cette nette prédominance des cycles anormaux suggère l'existence fréquente dans ce type de gémellaire d'anomalies de maturation de l'ovocyte qui peut subir une surmaturité intrafolliculaire. Il s'agit peut-être également d'un asynchronisme entre l'ovulation et la fécondation difficile à mettre en évidence.

Nous avons trouvé dans ce groupe de gémellaires deux cas d'ovulations tardives suivies sur la courbe ménothermique (après le 17^e jour) ainsi qu'un cas de fécondation ayant suivi immédiatement l'arrêt d'un contraceptif oral (Lyndiol 2,5) qui a pu être à l'origine d'une irrégularité de la maturation ovocytaire. Ces notions sont cohérentes avec les connaissances physiologiques expérimentales sur les conséquences de la surmaturité ovocytaire chez l'animal, plus ou moins physiologiquement éloigné de la femme (Witchi, Fugo, Butcher).

L'intervention de la surmaturité ovocytaire est soulignée par l'association de la gémellité monozygote et d'aberrations chromosomiques qui relèvent d'origines communes et donc du même terrain (âge maternel avancé, pluriparité, cycles longs).

L'ovule ayant subi une surmaturité est devenu pathologique et son développement est perturbé de plusieurs manières : perturbations des mécanismes de la méiose et de la mitose, à l'origine d'anomalies chromosomiques et tendance à la scission spontanée des blastomères lors des divisions de l'oeuf fécondé. Cette pathologie ovulaire est soulignée par le pourcentage accru du taux de non-fécondation et de non-implantation constatés chez l'animal soumis aux mêmes conditions.

La gémellité monozygote paraît donc liée principalement à une anomalie qualitative de l'ovocyte liée principalement à la surmaturité. C'est peut-être par ce biais qu'interviennent l'âge et la parité de la mère. En effet, les agressions que subissent les ovocytes sont d'autant plus nombreuses que l'âge maternel augmente, et les irrégularités de la maturation ovocytaire, en rapport avec des perturbations des cycles sont également plus nombreuses chez les femmes plus âgées.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - APERT E. -
Les jumeaux, étude biologique et pathologique
Monde médical 1920,30,449-458
- 2 - Bach H.G. et KIFFE M. :
Les accouchements gémellaires à la clinique obstétricale de
Heidelberg de 1950 à 1959
Arch.f.Gyn., 1962, 196, n°6, 609-621
- 3 - BELAISH J.
Provocation des grossesses gémellaires
Vie médicale, Paris, 1966, 47 n° spécial
- 4 - BENDER S. :
Grossesses gémellaires, revue de 472 cas
J. Obst.gyn. Brt.Emp, août 1952,59,n°4,510-517
- 5 - BENIRSCHKE K.
Chimeras and mosaics
Lancet 1392, 1965
- 6 - BLEISH V.R.
Placental circulation of human twins
Am.J. Obst.Gyn 91(6)862-69, 1961
- 7 - BOMSEL-HELREICH
Effets de l'ovulation retardée sur le développement des blastocystes
de Lapine. INRA, station de physiologie animale, 78, Jouy-en-Josas
Advances in Biosciences 6
Schering symposium on intrinsic and extrinsic factors in early develop-
ment of Mammalian. Venice, April 20 to 23, 1970
- 8 - BOMSEL-HELREICH O.
Les anomalies de la fécondation
Progrès de la gynécologie.Ed. du Pr.Varangot. Flammarion, à paraître.
- 9 - BULMER M.G.
Taux de gémellarité en Europe pendant la guerre
Brit.Med.J., 3 janv. 1959, n°5113, 29-30
- 10 - CAULLERY M.
Biologie des jumeaux. PUF 1945
- 11 - COX M.L.
Incidence and aetiology of multiple births in Nigeria
J.Obst.Gyn.Brit.Comm.Oct 1963, 70, n°5 878-884

- 12 - CROOKE A.C.
Pituitary gonadotrophine and dizygotic twinning
Lancet, 20 sept.1964,2695,6
- 13 - CUENOT L.
L'ovaire de Tatou et l'origine des jumeaux
C.R. société de biologie Paris, 1903,55,1391
- 14 - DARDI G.
Clinico-statistical data on newborn twins
Minerva nipioli 16,79-82 may-june 66
- 15 - DEROM R.
The gemellar pregnancy
Bull fed gynec., obstet Fram 22summl.1 : 217, 1970
- 16 - DOIZON G.
A propos de 200 observations de grossesses gémellaires
Thèse Lyon,30 nov. 1954, n°36,48 pages
- 17 - FOSTER H.W.
Twin pregnancy : a 3 years report
J.Nat.Med.Ass.62,139-141, mars 1970
- 18 - FUGO, BUTCHER /
Effects of prolonged oestrous cycles on reproduction in aged rats
Fertility and sterility,vol.22, n°2 feb.1971.
- 19 - GARGANUG.
On some problems of the grand multipara clinico-statistical data
Minerva Gynec.19 : 223-8, 15 mars 1967
- 20 - GEDDA, BRENCI :
Fertility and multiple births
6ème Congrès de fertilité et stérilité de Tel-Aviv, 1968
- 21 - GEDDAL. ET BRENCI
Human monozygotic and plurizygotic multiple births
Heredity and hormone action
A GE ME Aprilis 1965 XIV n°2
- 22 - GEDDA L. et BRENCI G.
The problem of foetal membranes in twin pregnancy
Int.J. Fertil 9,327, 1964
- 23 - GEMZELL C.
Induction of ovulation with human gonadotrophin
proceedings of the 2ème international congress of endocrinology
London,1964 805-813
- 24 - GERBER H. et KLINGER J. Risques des naissances multiples
Medical ann.District Columbia,août 1968,37,411 in Internat.Surg. Dig
dec.1968,77,n°12, 491

- 25 - GRANJON A.L.
Les avortements gémellaires
Thèse Paris 1945
- 26 - HAFEZ et al
Problems ou gonadotropins induced multiple prégnancy in beef cattle
Amer.J.Veterin.Res. 9 juil.1964,25,1074
- 27 - HAFEZ, SUGIE T., GORDON I.
Superovulation and related phénoména in the beef oow, 1963
I : Superovulatory responses following PMS/HCG injection
II : Effects of oestrogen administration on production of ova
- 28 - HAWKER W. et al
Une étude de 145 grossesses gémellaires consécutives
Am. U. obst. Gyn. mai 1949, 57,n°5 996-999
- 29 - HOFNAGEL et BENIRSCHKE K.
TWinning in klinefelter syndrom
Lancet 15 déc. 1962, 2, 1282
- 30 - HOULNE ET PERAUD J.
GROSSesse gémellaire
Revue du Praticien Paris 1968, 18, n°27
- 31 - INOYE E.
Fréquence des naissances multiples dans 3 villes japonaises
Amer.J.Human genetics Dec. 1957,9,n°4, 317-320
- 33 - KANAGAWA H., KAWATA K. , ISHIKAWA J, INOUE T.
Chromosomes studies on heterosexual twins in cattle. IV long term
observations of sex chromosomal chimera ration in cultured leucocytes.
Jap.J.Vet.Res.15, 31-36, 1967
- 34 - KLUNKEIW
Twins distribution and the efficiency of the twins methods in cas
of irregular dominance (under dominance)
Arch.Klaus Stift Vererbungsforsch 38 : 61-76, 1963
- 35 - KNOX et MORLEY D.
La gémellité chez les Yorubas
J. Obst.Gyn.Brit.Emp.Déc. 1960, 67, n°6 981-984
- 36 - LAMY et FREZAL :
Etude sur l'étiologie de la gémellité chez l'Homme
Proc.X int.Cong.Genetics 1958,Vol.1
- 37 -LIN R.S. et Coll.
a preliminary twin study in Tawian
Epidemiological aspect.
J. Formosan Med Ass. 67, 329 - 343 28 aug 68

- 38 - LYSTER W.R.
Enregistrement des naissances gémellaires de 1908 à 1960 en Australie
27 janv. 1962, 49-1, n°4 120-121
- 39 - MAHON, CHASTRUSSE, DUBECO, JACQUELOT
Etude statistique d'une série de grossesses gémellaires
Bull Fed. Soc. Gyn. Obst. sept-oct. 1966, 18, n° 396
- 40 - MICHELIN et GUIDREY J.
Grossesses gémellaires intra et extra)utérines
Médecine tropicale, Marseille, 1969, 29 n°1
- 41 - MIKAMO K.
Mechanisms of non-disjunction of meiotic chromosomes and of degeneration
of maturation spindles in eggs affected by intra follicular overri-
peness. Experiantia, 24, 75, 1968
- 42 -MIKAMO K.
Overripeness of the eggs in Xenopus Laevis Dandin
American Zoologist Vol 2, n°4, nov. 1962, p. 541
- 43 - MIKAMO K.
Intrafollicular overripeness and teratologic development
Cytogenetics 7, 212, 233 (1968)
- 44 - MILHAM S
Pituitary gonaditrophin and dizygotic twinning
Lancet, 12 sept. 1964, 2, 1298, 9
- 45 - MURDOCH D.E.
Twin gestation at Woman's hospital, St-Lukes hospital
Nebraska Med J. 53, 433-4, sept 68
Nebraska Med J. 53, 491-3, oct. 68
- 46 - NANDA U. et COLL.
A ten years review of twin pregnancy
j. india med. Ass. 51 : 286-9, 16 sept. 1968
- 47 - NETTER A., SALOMON, CARAU
Traitement de l'anovulation par HMG
Annales d'endocrinologie 1966 1 52-56
- 48 - NIELSEN J.
Inheritance in monozygotic twins
Lancet 1967, 717-8
- 49 - NYLANDER P.P.
The fréquence of twinning in a rural community of wester Nigeria
Ann. Hum. Genet, 33 ; 41-4 july 69
- 50 - NYLANDER P.P.
The determination of zygoty. A study of 608 pairs of twins born in
Aberdeen - J. Obst.Gyn.Brit. Comm., 77, 506-10, june 70

- 51 - ONYSKOWOVA S. et COLL.
Frequency of multiple births in a group of 240025 deliveries
Cesk ginek 32 : 615-6 oct 67
- 52 - PALAGIA S. et coll.
Twinning characteristics of the contemporary Filipino Population
Acta med Philippina 4:56, 1967
- 53 - PALMER R. et DORANGEON
Gonadotrophines en gynécologie
Masson, Paris 1962
- 54 - PICAUVET B.
De la grossesse et de l'accouchement multiple
Thèse Lille 1967
- 55 - POTTER E. et COLL
Grossesses multiples de 1941 à 1947 au Chicago Lying in hospital
Am. J. Obst.Gyn.juillet 1949, 58 n°1 139-146
- 56 - RENKONEN K.O.
Mothers of several pairs of twins
Ann med exp et biol Fenniae Helsinki 1966, 44,4,42
- 57 - ROME R.M.
Twinning
Med J. Australia, Sydney
- 58 - ROSS G.T. et Coll.
Cytogenetics study of presumatively MZ twin girls discordant for
gonadal dysgenesis
J. Clin Endocrin and metab., 29:440, 1969
- 59 - RUSSEL A. et Coll.
Gonadal dysgenesis and its unilateral variant with testis in ME
twins, related to discordance in sex chromosomal statues
J. Clin endocrin and metab, 26 : 1282, 1966
- 60 - SAY B. et Coll.
The incidence of twin pregnancy in Turkey
Turk.J.Pediat.9.32-6 janv.67
- 61 - SIEBENTHAL R. (de)
Les accouchements gémellaires à la maternité de Genève de 1934-1943
- 62 - SPARLING D.W.
Twin pregnancy
Amer.J.of Obst. and Gyn. 1964, 88 n° 3 Feb.1
- 63 - STAFFORD R.E.
The cas for non parametric statistics in the analysis of twin data
Human Heredity, 19 : 601-8, 1969

- 64 - SUGIE T., HUNT W.L.
Experimental bovine superovulation following suppression of ovaries
with oestrogen
J. anim. Sci, 20, 979-980, 1961
- 65 - TARTAGLIA P. et Coll.
Elderly primiparas in the 5 years period 1962-66 in the clinica obstetrica e ginecologica of the university of Bologna
Riv. Ital. Ginec. 52 : 716-48, nov.1968
- 66 - TURPIN, LEJEUNE, LAFOURCADE, SALMON
Gémellité monozygote et aberrations chromosomiques
C.R. acad. Sciences 256(23)4786-4790(398/B), 1963
- 67 - TURPIN R.
Gémellité monozygote et aberrations chromosomiques. Monozygotisme hétérocaryote - Arch. Biol. 75 (3-4) 329-350 (265/P), 1964
- 68 - TURPIN R., LEJEUNE, LAFOURCADE, CHIGOT, SALMON,
Présomption de monozygotisme en dépit d'un dimorphisme sexuel, sujet masculin XY, et sujet neutre haplo X
C.R. acad sci 252 (19) 2945-2946(398/P), 1961
- 69 - TEPLITZ R.L., MOON Y.S., BASREER P.K.
Further studies in heterosexual cattle twins
1967, Chromosoma 22, 202-209
- 70 - TRAN-DINH-DE et VO-LIET-NU
Etude statistique des grossesses multiples observées à la maternité TU-DU de Saïgon pendant 7 années consécutives.
Gyn. Obst. 1965, 55, n°2, 205-213
- 71 - USHIDA I, WANG H.C., RAY M.
DZ twins with XX/XY chimerism Nature Vol 204 n°4954 p.191, 10 oct. 64
- 72 - VERMELIN J. et RIBON M.
Grossesses et accouchements multiples
E.M.C. obst. fasc. 5030/II, 1949
- 73 - WEI P.Y. et LYN C.C.
Incidence of multiple births in chineses of Tawian
Amer. J.Ostet Gyn 15 juillet 1967, 98, n°6 881-884
- 74 - WINTENBERGER, TORRES
Etude expérimentale de la migration tubaire des oeufs et de leur segmentation chez les Brebis
Thèse Paris 1967
- 75 -WHITE et WYSHAK
Inheritance in human dizygotic twinning
New England J. 1964, 271, 19, 1003-1005

76 - WITCHI E.

Overripeness of the egg of a cause of twinning and teratogenesis
A review Cancer Res 12: 763, 1952

77 - WITCHI et LAGUENS R.

Chromosomal aberrations in embryos from overripe eggs
Documental biology, vol.7, march 1963, 605-616

78 - WOODRUFF et Coll.

The recognition of human blood chimeras
Lancet, 1, 192-194, 1962

79 - WRIGHT et Coll.

Klinefelter syndrome, Down syndrome, Twinning in the same sibship
J. Pediat. Feb. 1963, 217-224

80 - WYSHAK G.

Distribution among relatives of genotypes for twinning
Biometrics 24 ; 179-85, mars 68.

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur VARANGOT

Vu, le Doyen de la Faculté

COCHIN - PORT-ROYAL

M. le Professeur DELBARRE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

